الألف كتاب
الثاني
٢١٦

معجم
التكنولوجيا الحيوية

إعداد: وليام بينز

ترجمة: هاشم أحمد

مراجعة: د. إبراهيم عبد المقصود



الهيئة المصرية العامة للكتاب

معجم
التكنولوجيا الحيوية

الألف كتاب الثانى

الإشراف العام

د. سمير سرحان

رئيس مجلس الإدارة

رئيس التحرير

احمد صليحة

سكرتير التحرير

عزت عبدالعزيز

الإخراج الفنى

محسنة عطية

معجم التكنولوجيا الحيوية

اعداد

وليام بينز

ترجمة

هاشم أحمد

مراجعة الدكتور

إبراهيم عبد المقصود



الهيئة المصرية العامة للكتاب

١٩٩٦

هذه هى الترجمة العربية الكاملة لكتـــاب :

BIOTECHNOLOGY FROM A to Z

by

William Bains

1993

الفهـــــرس

مقدمة

تقف التقنية الحيوية الآن على أرضية صلبة ، انها تقدم للناس الوعود التى قطعتها على نفسها ، والتى قد تبدو للناس بعيدة المنال • ومع ذلك فقد وصلت التقنية الحيوية الى درجات كبيرة من النجاح ، وأصبحت فى بعض المستويات أمرا واقعا • فبدءا من الجبن التى نأكلها ، والتى تصنع من مادة الأنفحة المهندسة حيويا ، الى التقارير الحديثة التى نسمع فيها عن الجرائم التى ترتكب ، ويكون دليل الاثبات الوحيد فيها أحد أساليب التقنية الحيوية ، ومن ثم فقد أصبحت التقنية الحيوية تشكل جزءا مهما من حياتنا اليومية •

ان فكرة التقنية الحيوية نشأت من طبيعة استخدامها لأدوات الكيمياء الحيوية ، والتى استطاعت ان تبتكر الكثير منها خلال سنوات نشوئها •

وظهر الأثر العظيم الملموس للتقنية الحيوية فى مجال الاهتمام بالرعاية الصحية ، اذ تعتبر العقاقير المستخلصة من الجزيئيات البروتينية الكبيرة الآن — من أهم طرق العلاج القياسية للأمراض الخطيرة •

والانسيولين الآمن والمتوفر لمرضى البول السكرى ، وهرمون النمو لهؤلاء المرضى الذين يعانون نقصا فى البروتين ، قد حقق آمال الكثير من المرضى بحياة صحية طبيعية • وتلك العوامل التى تساعد على تنشيط الخلايا الدموية ، لعلاج السرطان بالطرق الكيميائية ، والعقاقير التى استنبطت لعلاج أمراض الديلزة الكلوية ، قد عجل كثيرا بالحياة الصحية السليمة لهؤلاء المرضى •

والتأثير النشط ل « معجل التجلط » الذى يحمى الكثير من الناس من الأزمات القلبية ، وحتى قبل وصف هذه العلاجات ، فقد قدمت التقنية الحيوية للأطباء الوسيلة لتشخيص المرض ، أو حتى اتقاء مخاطر الأمراض

فى وقت مبكر ، والتى قدمت فى مجال الرعاية الطبية الكثير من الفوائد · ان هذا التقدم وتأثيره سوف يستمران قدما ، بالاضافة الى أن ما تقدمه البيولوجيا الجزيئية يوضح لنا الكثير من الحقائق عن صحة الانسان ·

ومن خلال التجارب استطاع العلماء تصميم استراتيجيات علاجية ، وعقاقيرية ، لتوجيهها الى أمراض معينة ، وتقليل الأعراض الجانبية السمية التى تصاحب استخدام هذه العقاقير · ان العديد من هذه العقاقير ، يجرى الآن تحديدها واختبارها لعلاج الأمراض التى تهدد الصحة مثل السرطان ، الالتهاب الشعبى والربو ·

وفجر اهتمام العلماء بمرض الايدز الوبائى ، ثورة من الاكتشافات الدوائية ، وفى السنوات التالية لاكتشاف مرض الايدز ، قام الباحثون بتحديد الفيروس المسبب للمرض ، وتشخيصه ، واستخدمت المعلومات المتاحة فى تصميم عشرات العقاقير التى تلائم حالات بعينها والكثير من هذه العقاقير ، يجرى الآن اختبارها اكلينيكيا فى محاولة لعلاج أو منع المرض · لذا فان المعدل الذى تكتشف به هذه العقاقير وتطويرها يعتبر معدلا غير مسبوق فى التاريخ الطبى ·

ويدرس العلماء الآن أجهزة الجسم لعلاج القصور الوظيفى لها ، وعلى سبيل المثال ، الجهاز المناعى ، المخ ، الجهاز العصبى ، والجهاز الوراثى المعقد الذى يتحكم فى نمو الخلية وتخليقها ·

ان التقنية الحيوية ليست قاصرة على الاهتمام بالرعاية الصحية فقط ، بل انها تهتم كذلك بحل المشـــاكل التى تواجه المجتمع · وتقوم التقنية الحيوية على استخدام قدر ضئيل من الطاقة ، يتناسب مع الاتجاه السائد اليوم ومع متطلبات الجمهور فى فترة التســـعينات · وهناك المحاصيل المهندسة وراثيا لكى تكون أقل عرضة للتلف وأكثر مقاومة للأمراض ، وتوفر فى استخدام المبيدات الكيميائية · كما يجرى الآن استخدام الكائنات العضوية الدقيقة فى تنظيف البقع البترولية والمجارى الكيميائية لمنع التلوث البيئى · كما أن هناك تقنية أصبحت مثيرة للجدل وهى بصمة الـ د ن أ التى تقوم بتوفير وســائل قوية لمحاربة الجريمة ، وتقــدم اللدائن الجــديدة القابلة للتحلل ، السبيل للتخلص من النفايات والمخلفات والحل المبكر لمشاكل عالم اليوم ·

وهناك الانزيمات التى شقت لنفسها طريقا قويا كعوامل حفازة ، ومطلبا لعمليات شـــديدة التنوع بدءا من المواد الكيميائية المستخدمة فى النباتات وحتى الغسالة المنزلية ·

وسوف يشهد هذا العقد خطوات قوية وعملاقة للتقنية الحيوية ·
ويرى **رالف نسبيت** أن عقد التسعينات سيكون عقد علم البيولوجيا ، لأن التقنية الحيوية ستصبح مكملة للحياة اليومية فى الكثير من الأمور ، وتتوثق صلتهـــا مـع المواد الكيميائية ، الكمبيوتر ، والعقاقير الحيوية الموجودة الآن ·

وهذا يعنى ان الكثير من الناس سوف يرتبط بالتقنية الحيوية بأى شكل من الأشكال كعلم ، كصناعة ، كمورد ، كمستهلك للمنتجات التى تنتجها صناعة التقنية الحيوية ·

وكان اهتمام الرأى العام بتنظيم التقنية الحيوية واضحا فى فترة السبعينات والثمانينات ، وكان اعتراضـــه نابعا من المخاوف المتوقعة للاستخدمات السيئة للهندسة الوراثية ، والتى ملأت عناوين الصحف الكبرى ، ولم يكن لهذه المخاوف أساس من الصحة ، ومن أمثلة هذا ان الطهاه فى الولايات المتحدة رفضوا استخدام الطماطم المهندسة وراثيا ·

ومنذ البداية اهتمت صناعة التقنية الحيوية واستوعبت الدرس جيدا من الصناعة الذرية ، التى جعلت الجمهور لا يثق فى قدراتها من فرط سرية نشاطها ·

ان على العاملين فى هذا الميدان والمتصلين به (مثل أجهزة الاعلام والهيئات الحكومية والمعاهد التعليمية وبالطبع العلماء ومراكز الأبحاث) ، أن يلعبوا دورا جميعا فى تعليم الجمهـــور ، ولكى يقوموا بهـــذا الدور بفاعلية ، يجب عليهم ان يعرفوا تماما ما الذى تستطيع ولا تستطيع ان تقدمه التقنية الحيوية للجمهور · ان شرح الأفكار والمصطلحات الواردة فى هـــذا الكتاب ، سوف يقـــدم السبيل الى هذا الفهم ، وسوف يساعد فى الوصـــول الى اليـــوم الذى لايستطيع أن يستغنى فيه المواطن عن التقنية الحيوية ولا يتصور الحياة اليومية تستغنى عن التقنية الحيوية ، مثلما لا تستطيع ان تستغنى عن الكمبيوتر وتطبيقاته المتعددة فى جميع مجالات الحيـــاة ·

بقلم ج· كير كراب
رئيس وكبير الموظفين التنفيذيين
شركة جينتـــك

مقـدمة الطبعة العربيـة

تعد التكنولوجيا الحيوية من الأمور الأساسية فى حياتنا اليومية سواء أكانت تطبيقاتها فى الطب أم الصناعة أم الزراعة ٠

ويتراءى لأول وهلة أن تطبيقات التكنولوجيا الحيوية بسيطة للغاية يمكن الالمام بها دون تعقيد أو أية صعوبات وهذا ما يبسط الأمـر ويسهل العرض باختصار وبشكل مباشر غير أن التغذية الحيوية وأصول ممارسة التكنيك تتطلب عملا يحتاج الى دقة وعناية بالغين ٠

ويعالج هذا الكتاب باختصـــار معظم الموضـوعات فى مجال التقنية الحيوية مرتبة ترتيبا أبجديا لاتينيـا ويعتبر مرجعا ومعجما للمشتغلين فى مجال علوم الحياة الحديثة فى فروعها المختلفة مثل بيولوجيا الجزيئات والهندسة الوراثية ومزارع الأنسجة ٠

فلقد قدمت التكنولوجيا الحيوية الكثير للانسان ، ففى مجال الزراعة حلت الكثير من المشاكل التى كان يصعب حلها فى الماضى ، فلقد استطاعت انتـاج نباتات خالية من الأمراض الفيروسية عن طريق مزارع الأنسـجة النباتية وكذلك انتاج نباتات مقاومة للأمراض وكذلك الجفاف والملوحة عن طريق الهندسة الوراثية ثم العمل على زيادة اعداد هذه النباتات بكميات كبيرة (الاكثار المعملى الدقيق) عن طريق مزارع الأنسجة أيضا وبذلك تحل كثيرا من المشاكل فى مجال الزراعة كان يصعب التغلب عليهـا فى الماضى ٠

وكذلك استطاعت التقنية الحيوية أن تنتج المركبات الثانوية التى تدخل فى صناعة الدواء مما يبشر بحل كثير من المشاكل التى تواجه صناعة الدواء ٠

ان فكرة التكنولوجيا الحيوية نشأت من طبيعة استخدامها للكيمياء الحيوية والتى استطاعت أن تبتكر الكثير خلال السنوات السابقة ٠

ونقدم هذا الكتاب « التكنولوجيا الحيوية من الألف الى الياء » للمكتبة العربية لعــلاج نقص كبير تفتقر اليه وذلك لترشيح المفاهيم الحـديثة للتكنولوجيا الحيوية ، وكذلك أتاحت الفرصة لكثير من طلاب العلم فى وطننا العربى الكبير ومريديه للتعرف على الطرق الحديثة المستخدمة فى مجال التقنية الحيوية بموضوعاتها المختلفة ٠

ولقد كان لمصر دور رائد فى هـذا المجال وتطبيقاته فترى اليـوم معاهد البيوتكنولوجى قد بدأت فى الانتشار فى ربوع البلاد وأصبح لدينا معهد رائد فى مجال الهندسة الوراثية ومعامل زراعة الأنسجة فى المجالين الزراعى والدوائى ٠

وتنتج مصر حاليا نباتات خالية من الأمراض الفيروسية ثم اكثارها عن طريق مزارع الأنسجة النباتية وبذلك حلت كثيرا من المشاكل فى هذا المجال ٠ وتجرى الأبحاث والتجارب لانتاج المركبات الثانوية التى تدخل فى صناعة الدواء وكذلك الأبحاث فى مجال نقل الصفات الوراثية لانتــاج نباتات مقاومة للفيروسات وأخرى مقاومة للجفاف والملوحة ٠

د ٠ ابراهيم عبد المقصود
رئيس نشاط زراعة الأنسجة
بمشروع مصر ـ كاليفورنيا

كيف تقـرأ هـذا الكتـاب

يعرض هذا الكتاب بالشرح والتحليل لمجموعة من أهم المصطلحات العلمية فى مجال التكنولوجية الحيـوية ، التى تخدم الأبحاث التطبيقية فى مجالات الزراعة والطب والدوائيات ... الخ .

وقد راعينا فى ترتيبة الأبجدية الانجليزية نظرا لأن المصطلحات العربية لم تستقر بعد .

ولتيسير استخدامه أعددنا كشـافين أحـدهما رتب حسب الأبجدية الانجليزية ص والآخر رتب حسب الأبجدية العربية ص وللبحث عن موضوع معين ، ما عليك الا أن تنتقل الى الصـفحة المشار اليها أمـام المصطلح .. ولمزيد من الاطلاع يوجد فى نهاية الموضوع والموضوعات المفضلة بهذا الموضوع .

المترجـــم

هاشـم أحمـــد

A

الفيروس الغـــدى ADENOVIRUS

الفيروسات الغدية ، هي مجموعة من الفيروسات تسبب أمراضا مختلفة للانسان والحيوانات الأخرى ، ومعظم هذه الفيروسات من الأنواع المعتدلة . ويجرى اســـتخدام هذه الفيروســـات في تطبيقـــات استنساخ الجين بطريقتين :

١ ـ هناك قدر من الفائدة للفيروسات الغـدية ، عنـد استخدامها كمتجهات استنساخ جينية ، من أجل تعبير كميات كبيرة من البروتينات المعالجة في الخلايا الحيوانية .

وكالعديد من الفيروسات الأخرى ، فان هذه الفيروسات الغدية لديها القابلية على تحويل جيناتها عند مستوى عال جدا . وتبحث متجهات الفيروسات الغدية ، في استغلال هذه الخاصية ، عن طريق احلال جين فيروسي آخر ، ذلك الفيروس الذي يسفر عن البروتين الذى نريده .

٢ ـ والفائدة الأخرى التى نحصل عليها من استخدام الفيروسات الغدية ، تأتى في صنع لقاحات الفيروسات الحية ، اذ يوصل في هذه الحالة بروتين من نوع الفيروسات الممرضة الأكثر خطورة بال د ن أ لفيروس غدى معتدل (١) . والبروتين الغريب (الذى يجب الا يكون خطيرا فى حد ذاته) ، يجرى صنعه كلما اصاب الفيروس احدى الخلايا . وعلى ذلك ، عندما يصنع الجهاز المناعى جسما مضادا لفيروس ، فانه يصنع أيضا جسما مضادا للبروتين الغريب ، ويصبح الشخص في هذه الحالة محصنا ضد هذا البروتين الغريب . واللقاح الفيروسى لداء الكلب ، يجرى حاليا تطويره فى الولايات المتحدة الأمريكية ، ويعتبر فى مراحله الأولى .

انظر أيضا اللقاحات الفيروسية ص : ٤٠٢ .

---

(١) انظر الـ د.ن.أ. فى جزء الملاحق .

العلاج بالدواء القبلى الانزيمى للجسم المضاد الموجه
ADEPT (antibody-directed enzyme prodrug therapy)

هذه احدى الطرق الجديدة لتوجيه دواء لنسيج معين • اذ يتم اجراء آلية التوجيه والدواء بطرق منفصلة • ويعطى الدواء كدواء قبلى غير نشط ، أى لا تكون له أية تأثيرات فى حد ذاته • ويتحول هذا الدواء القبلى الى دواء نشط بواسطة انزيم معين • وعادة عندما يستخدم الدواء القبلى كعلاج ، فان الانزيم الذى يحوله الى دواء نشط يجب ان يكون موجودا بالجسم • الا أنه عند استخدام طريقة (ADEPT) ، فان الانزيم المحول ، يجب بل ويفضل أن يكون غير موجود بجسم الانسان بصفة طبيعية • وبدلا من ذلك فانه يعطى عن طريق حقن تال ، اذ ، يزدوج هذا الانزيم مع جسم مضاد ، الذى يقوم بتركيزه على النسيج المستهدف • وعندما يصل الانزيم الى النسيج المستهدف ، فان الدواء القبلى ينشط حينئذ مكونا الدواء الفعال ، بينما يظل هذا الدواء غير نشط فى الأماكن الأخرى من الجسم •

وقد طورت هذه الطريقة من أجل علاج الورم الخبيث • وتعتبر الأدوية القبلية أدوية ذات مركبات عالية السمية ومضادة للورم الخبيث ، وفى حالتها الطبيعية تكون لها تأثيرات جانبية خطيرة ، حيث انها تقوم بقتل العديد من الخلايا ، بخلاف الخلايا الورمية الخبيثة • وباستخدام طريقة (Adept) ، فان هذه العقاقير يمكن توجيهها الى الخلايا الورمية الخبيثة واستبعاد بقية الجسم من تأثيرها ، وذلك باستخدام جسم مضاد ، يرتبط بطريقة معينة مع الخلايا الورمية •

انظر أيضا توصيل الدواء ص : ١٤٨ •

التحليل الكروماتوجرافى الانجذابى
AFFINITY CHROMATOGRAPHY

وهذه احدى طرق فصل الجزيئيات ، عن طريق استخدام قدرتها على الارتباط بطريقة معينة بالجزيئيات الأخرى • وتعتبر هذه الطريقة ذات استخدام خاص فى فصل الجزىء البيولوجى ، وذلك لأن العديد من

الجزيئيات البيولوجية ترتبط بقوة ، وبطريقة معينة مع الجزيئيات الأخرى ـ ركائزها ، كوابحها ، منظماتها ، روابطها ، الخ . (الرابط هو جزيء يكون عادة جزيئا صغيرا أو مجموعة صغيرة من الجزيئيات ترتبط بجزيء كبير ، يكون عادة بروتينا . ويمكن اعتبار ركائز الانزيمات كروابط ، حيث انها ترتبط بالانزيم ، وبالرغم من انه لا يعتقد انها تسلك هذا الطريق ، لأنها بمجرد أن ترتبط ، فانها تتحول الى جزيء آخر) .

وهناك نوعان من التحليل الكروماتوجرافى الانجذابى البيولوجى :

الأول : اما أن يتجمد الجزيء الحيوى ، والجزيء الأصغر الذى يرتبط به ، يمكن أن يلتصق به فيما بعد .

الثانى : أو أن يتجمد الرابط الأصغر ويلتصق الجزيء الأكبر به ، (وبالطبع فان اللاصق والملتصق ، قد يكونان جزيئين عضويين أيضا) . والشكل المتغير ، هو عن طريق استخدام جسم مضاد كجزيء متجمد واستعماله فى الامساك بموروثه المضاد : وهذه العملية تسمى غالبا التحليل الكروماتوجرافى الانجذابى المناعى .

وتشتمل الجزيئيات البيولوجية المســـتخدمة فى فصل الجزيئيات الأصغر على :

١ ـ الانزيمات . لفصل الركائز (وتستخدم فى حالة ما اذا كانت احدى الركائز غائبة عن الخليط ، والا فان الانزيم سـيحطم ما تقـوم بفصـــله) .

٢ ـ الأجسام المضادة (وتستخدم فى فصل أى جزيء أو مجموعة جزيئيات من خليط مركب) .

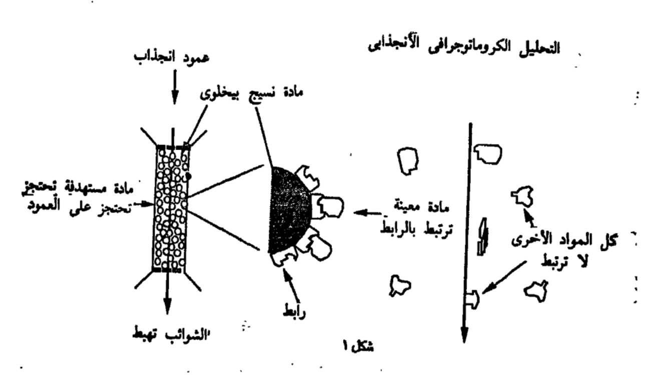
٣ ـ الديكسترينات الحلقية (وتستخدم بصفة خاصة لفصل المواد المحبة للدهون) .

٤ ـ اللكتينات (وهى بروتينات ، تربط سكريات معينة بطريقة قوية ، وتستخدم لهذا السبب فى فصل الكربوهيدرات وأى شيء يكون مرتبطا بالكربوهيدرات) .

والشـــكل المتغير ، يـأتى فى التحليـــل الكروماتوجرافى للانجذاب المزيف ، اذ يكون هناك مركب مشابه للرابط البيولوجى ، يكون متجمدا على مادة صلبة ، وتكون الانزيمات أو المواد الأخرى مرتبطة به . وهنـاك سلسلة من الصبغات العضوية المركبة ، تعتبر نشطة جدا فى الارتباط

ببعض أنواع الانزيمات (خصوصا dehydrogenases) ، بسبب تشابهها مع ركائز الانزيمات الحقيقية نيكوتين أميد أدينين ثنائى النيكلوتيد NAD أو نيكوتن أميد أدنين ثنائى النيكلوتيد فوسفات NADP ـ ثانى نكليوتيد ادنين أو فوسفاته (٢) · ويسمى هذا أيضا بالتحليل الكروماتوجرافى الانجذابى للرابط الصبغى · وتشتمل الطـــرق الأخـرى على التحليل الكروماتوجرافى الانجذابى للمعدن ، حيث يثبت ايون المعدن ، على دعامة صلبة : ترتبط الأيونات المعدنية ، بشدة وبطريقة موضوعية بالعديد من الجزيئيات الحيوية · ويرتبط ايون المعدن بكلاب أو مجموعة مخلبية ، وهى تلك المجموعة الكيميائية التى ترتبط بالمعدن ، ويكون هذا المعدن عادة مرتبطا بها بشدة ·

انظر الرسم شكل ١ ·



شكل ١

وتســـتخدم ســـلسلة كبيرة من المواد الدعاميـة ، فى التحليـل الكروماتوجرافى الانجذابى (انظر موضوع التحليـل الكروماتوجرافى رقـــم ١١٥) ·

ولكى ننتج مادة انجذابية ، فان المادة الدعامية الصلبة ، سيرتبط بها الشريك الرابط ، يجب أن تكون نشطة كيميائيا · وفى هذه العملية يتم أخذ مادة كيميائية متجمدة ، وتضاف اليها مجموعة كيميائية متفاعلة ،

---

(٢) انظر الملحق فى آخر الكتاب ·

بحيث انه عند اضافة الجزىء الرابط الانجذابى الى المادة الدعامية ، فانه يتفاعل معها ، ليكون رباطا تساهميا ، والا فان المادة الانجذابية ، تمحى تماما .

ويستخدم التحليل الكروماتوجرافى ، على نطاق واسع فى مجال الأبحاث ، كما يستخدم أيضا فى عمليات الانتاج ، بالرغم من أن المواد تكون عادة مكلفة . عند استخدامها على نطاق واسع فى عمليات التنقية . ويستخدم التحليل الكروماتوجرافى عندما يكون هناك منتج ذو قيمة ، يرغب فى فصله من خليط مركب من المواد الكيميائية المتشابهة ، والتى يكون فيها المنتج هو المكون الأصغر . ومن ثم قامت شركة أرمور للدوائيات وشركة باكستر للرعاية الصحية ، بفصل المعامل (VIII) ، الذى يستخدم فى علاج الهيموفيليا A (٣) من الدم باستخدام التحليل الكروماتوجرافى الانجذابى . وذلك بربط جسم مضاد على (عمود) من المادة الصلبة ، وجعل البلازمات تعبر فوقه : ويستطيع المعامل(VIII) أن يلتصق ، بينما لا تلتصق البروتينات الأخرى ، ويكون النـــاتج على درجة عالية جـدا من النقاوة .

الرقعــة الانجــذابية AFFINITY TAG

ويطلق عليها احيانا رقعة التنقية ، هى قطاع من تسلسل الحمض الأمينى لبروتين معين ، تمت هندسته وراثيا داخل البروتين ، لجعل عملية تنقيته سهلة . ويمكن القيام بهذا العمل بعدة طرق :

١ ــ اذا كان البروتين الذى يجرى انتاجه كبروتين اندماجى (أى عدة بروتينات تصنع كبيبتيد متعدد واحد بواسطة الخلية ، وتحتاج الى ان تقتلع فيما بعد بواسطة عالم التقنية الحيوية) ، حينئذ تكون رقعة التنقية ، تسلسلا حمضيا أمينيا قصيرا بين (وحدات) البروتين الاندماجى والتى تسمــح للبروتين بان يقتلع بسهولة . قد يكون هذا التسـلسل النوعى الذى تتعرف عليه البيبتيداز أو البروتياز ، وعلى سبيل المثال فان

(٣) انظر الملحق .

تسلسل (ليوسين - فالين - برولين - ارجنين - جليسين - سيرين) Leu-Val-Pro-Arg-Gly-Ser يتم التعرف عليه بواسطة انزيم الثرومبين (الذى يلتصق بين Arg والـ Gly) .

٢ - قد تكون الرقعة بروتينا آخر ، وعلى سبيل المثال فان الانزيم الذى يجعل بروتينا جديدا أسهل فى الاكتشاف) أو البروتين ذلك الذى يرتبط ببعض المواد الأخرى بقوة (مثل بروتين الأفيدين ، الذى يرتبط بفيتامين البيوتين بقوة) ، والذى قد يسمح للبروتين بأن ينقى عن طريق التحليل الكروماتوجرافى الانجذابى • وعادة تقوم الانزيمات بالوفاء بكلا الدورين ، حيث انها تحفز تفاعل الركائز وتربطها بالكوابح بطريقة قوية • وقد استخدمت القطاعات القصيرة من سليوليز (الانزيم الذى يحلل السيلليوز) ، فى صنع البروتينات الاندماجية ، التى تلتصق بمصفوفة الانجذاب السيلليوزى •

٣ - قد تكون الرقعة ، تسلسلا حمضيا أمينيا قصيرا ، اما أن تكون عشوائية أو أن يتم اختيارها من بعض البروتينات الأخرى ، والتى يتم التعرف عليها بواسطة جسم مضاد • ويرتبط الجسم المضاد بعد ذلك بالبروتين ، فى حين انه لا يستطيع ذلك من قبل • واحدى هذه البيبتيدات القصيرة التى تعرف بـ FLAG تم تصميمها بطريقة معينة بحيث يكون من السهل عليها أن تصنع أجساما مضادة ضدها •

٤ - وقد تكون الرقعة ، عدة أحماض أمينية قليلة ، والتى تستعمل فيما بعد كرقعة كيميائية للبروتين • وعلى سبيل المثال ، سلسلة الأحماض الأمينية موجبة الشحنة ، ترتبط بمرشح سالب الشحنة : وقد يمكن استعمال هذا كقواعد لأحد نظم الفصل • وترتبط بعض الأحماض الأمينية بالمعادن بطريقة قوية ، وخصوصا عندما تكون فى أزواج : ويمكن استغلال هذه الخاصية الكيميائية ، عن طريق استخدام مرشح ، ترتبط به ذرات المعدن كيميائيا لسحب بروتين للخارج من خليط من البروتينات •

انظر أيضا التحليل الكروماتوجرافى الانجذابى ص : ١٦ •

أجرو باكتيريم تيسوم فاسينز

(الاسم العلمى لنوع من البكتيريا)

AGROBACTERIUM TUMEFACIENS

تسبب هذه البكتيريا ، مرضا يسمى التدرن التاجى (٤) فى بعض النباتات • اذ يقوم هذا البكتير باحداث شق فى النبات ، وتحقن قطعة قصيرة من د ن أ داخل بعض الخلايا حول هذا الشق • ويأتى ال د ن أ من بلازميد كبير ــ بلازميد Ti (بلازميد التخليق الورمى) • والمنطقة القصيرة من بلازميد Ti تسمى T-DNA ، (وهى التى تطلق على د ن أ المنقول) ، يتم نقلها الى الخلية النباتية ، والتى تجعل الخلية تنمو بشكل يشبه الشكل الورمى • ويحتوى T-DNA على الجينات ، والتى فى وجود أشياء أخرى ، تسمح لخلايا النبات المصاب ، بأن يصنع مركبين غير عاديين (octopine و nopaline) ، وهما اللذان يعتبران من خصائص الخلايا المنقولة • وتكون الخلايا العقصة (وهى عبارة عن تضخم فى النسيج النباتى) ، التى تصبح بيتا آمنا للبكتير •

واستخدمت آلية نقل ال د ن أ هذه كطريقة لهندسة النبات وراثيا • اذ يجرى تعديل البلازميد *Ti* ، بحيث ان جينا غريبا ، يتم نقله الى خلية النبات ، مع أو بدلا من جينات تخليق النوبالين • وعندما يستنبت البكتير مع خلايا النبات المعزولة ، أو مع نسيج النبات المشقوق فان الجين (الجديد) يحقن داخل الخلايا ، ويظهر متكاملا فى كروموسومات النبات •

وعادة ما تصيب A. tumefaciens بعض النباتات فقط من ذوات الفلقتين ، لان استجابتها لاحداث (الشق) الجرح تكون مرتبطة بآلية نقل ال د ن أ للبكتير المورم • وعندما تجرح النباتات ذات الفلقتين ، فانها تصنع راتنج فينولى كيميائيا معينا ، والتى تكون جزءا من آلية حماية الجرح •

وتستخدم A. tumefaciens كلا من هذه المركبات ، أولا كعوامل كيميائية تكتيكية (أى انها تسبح تجاه مصدر المركب ، وبذلك تكتشف الجرح) وثانيا لتحفز نقل ال د ن أ •

والنباتات أحادية الفلقة لا تستجيب بهذه الطريقة ، ولذا فانها تعتبر مقاومة لـ A-tumefacines وقد كانت هذه احدى المشاكل فى الماضى،

---

(٤) انظر التدرن التاجى فى ملحق الكتاب •

بالنسبة الى علماء التقنية الحيوية ، حيث ان العديد من النباتات الزراعية المهمة ، والتى تشتمل على محاصيل الحبوب تعتبر من نوع النباتات أحادية الفلقة • وقد كان استغلال البـــلازميد والظروف التى يجـرى فيها نقل ال د ن أ للمســتنبت ، قد سمحت لمحاصـيل الحبوب (بما فيها الأرز والأذرة) ، بأن تنتقل مع T-DNA لكن هذا الاجراء لا يزال تقنية يصعب العمل بها بكفاءة •

والمشكلة السابقة مع ورميات البكتير الزراعى كانت حجم البلازميد، الذى جعل من الصعب التعامل معه باستخدام تقنيات ال د ن أ المعالج • وتم ادخاله فى الوقت الحالى مع نظم المتجهات الثنائية ، للتغلب على هذه المشكلة•ويتم حمل ال T-DNA فوق بلازميد واحد صغير ، والذى يسهل استخدامه فى أنابيب الاختبار • ويحتوى بلازميد كبير نوعا على (جينات Vir) ، التى تعتبر ضرورية لعملية الاصابة•ولكن لايشترط استخدامها• ويشارك الاثنان قدرا من ال د ن أ بطريقة مشتركة ، بحيث انه عندما يدخلان الى احدى الخـلايا ، فانهما يتحـدان ليكونا بلازميدا واحـدا Ti الذى يحتوى على جينـات Vir الأصلية والمنطقة المستغلة حـديثا من T-DNA

وقد استخدمت A-tumefacines لادخال ال د ن أ الى الأشجار • ولما كانت الأشجار نباتات يصعب تربيتها ، بسبب حجمها الكبير ، ودورة حياتها الطويلة ، لذا فان تقنيات الهندسة الوراثية ، توفر مميزات غير عادية من حيث السرعة ، والقدرة على هندسة ملايين المستنسخات • وقد تم نقل ال د ن أ الى أشجار الجوز ، الحور ، التفاح والبرقوق ، عن طريق استخدام أورام البكتير الزراعى A-tumefacines •

الايـــدز AIDS

الايدز (مجمـوعة أعـراض نقص المناعة المكتسبة) ، وهى المرحلة النهائية لاصابة الانسان بفيروس نقص المناعة البشرى (HIV) • ويعتـقد حاليـا أن الاصـابة يتعذر علاجها وتكون النتيجة المتوقعة الدمار المحقق للشخص المصاب ، بالرغم من أن المدة التى يقضيها المريض منذ اصابته بالمرض وحتى وفاته تختلف من شخص الى آخر • وبمجرد أن تم التعرف على المسبب الوحيد لهذا المرض وهو HIV فقد ظهرت شهادة متنامية تثبت أن HIV ليس وحده المسبب للايدز ، ويعتقد على وجه الخصوص ، أنه اذا أصيب شـخص ما بـ mycoplasma (وهو نوع من البكتير) ،

فانه يصبح أكثر عرضة للاصابة ب HIV ، اذا تعرض لهذا الفيروس ، وهناك الفيروس الذى يسمى ب (cytomegalovirus) ، الذى يحمله العديد من الناس لمدد طويلة ، قد يتحول من فيروس نقص المناعة غير مؤذ ظاهريا الى مرض الايدز الكامل المعروف · وهناك أيضا نظرية ــ هايفر ــ التى تفترض ان معظم الضرر الواقع من المرض ، يأتى نتيجة مشكلة نقص المناعة الذاتية ، أى أن الايدز هو جهاز المناعة الذى يدمر نفسه بنفسه ، عندما يهاجم عن طريق الفيروس ، فضلا عن أن يكون الفيروس مدمرا · الا أن فعالية العقاقير المضادة لفيروس نقص المناعة البشرى قد أوضحت أن فيروس نقص المناعة البشرى ، له دور مهم يلعبه فى هذا المرض·

وهناك العديد من المجالات التى قام فيها علماء التقنية الحيوية باحداث تقدم كبير فى تحليل هذا المرض ، من خلال تطوير طرق التشخيص والعلاج ، والاتجاه نحو الشفاء الكامل من المرض ، والعمل على منع انتشاره :

١ ــ الأبحاث الأساسية : تم الانتهاء من التوصيف الكامل لفيروس نقص المناعة البشرى فى خلال ستة أعوام منذ بداية التعرف على المرض ، وجاء بعضها من سجلات التاريخ الطبى ، وما كانت لتنتهى بهذه السرعة الا كنتيجة لتقنيات البيولوجيا الجزيئية ، والامكانية القائمة للكواشف التى تخدم هذه التقنيات ·

٢ ــ التشخيص : ان الايدز من الأمراض البطيئة جدا ، وهؤلاء الناس الذين لديهم فيروس نقص المناعة الموجب ، قد يكونون مسببين للعدوى ، بالرغم من عدم ظهور أية أعراض للمرض عليهم لسنوات عديدة· ولهذا السبب ، فانه يوجد قدر كبير من الفائدة فى تشخيص الاصابة بفيروس نقص المناعة لهؤلاء المرضى بالسرعة الممكنة · وقد اقترح اجراء عدد كبير من الفحوص المبنية على أساس الأجسام المضادة الأحادية الاستنساخ ، وقد جرب ، وطور العديد منها وأرسل بعضها الى الأسواق · وهناك الفحوص الأخرى التى يكون الأساس فيها مجسات الـ د ن أ (انظر مجسات الـ د ن أ ص : ١٤٣) ، وخصوصا النوع PCR (انظر هذا الموضوع ص : ٢٩٨) ، قد أجريت عليها الأبحاث لكنها كانت بصفة عامة بالغة التعقيد ، لكى يتم استخدامها على نطاق واسع فى التطبيقات الاكلينيكية ·

٣ ــ العلاج : والعلاج الوحيد المقبول فى الوقت الحالى هو العلاج بـ AZT (الفيروس الارتجاعى) · وهو عقار تقليدى كيميائى شائع يمكن تصنيعه باستخدام طرق الانتقال الحيوى (انظر الانتقال الحيوى ص : ٨٤)·

وهناك سلسلة من العقاقير الأخرى يجرى تطويرها ، والبعض منها مبنى على أساس الأبحاث العقاقيرية التقليدية التى تمت فى السنوات الأخيرة • والبعض الآخر هو من منتجات التقنية الحيوية مثل (CD4 ذى الأساس البروتينى) ، والذى يهدف الى ايقاف الفيروس من الارتباط الدائم بالخلية، وبهذا يمنع اصابة خلايا جديدة • و CDR هو الخلية البروتينية التى يرتبط بها الفيروس • والبروتين gp 120 (والبروتين الأب gp 160) هو البروتين الفيروسى الذى يحدث الارتباط • وعند تغطيته ببروتين آخر ، فانه سيمنع نظريا الفيروس من أن يحبس داخل الخلية • ولما كان ال CDR بروتينا غشائيا ، فانه لا يقبل الاذابة : ونتيجة لذلك فان أحد الأهداف الأولى لأبحاث ال د ن أن المعالج ، هو جعل CDR قابلا للاذابة • وهناك شركات مثل جينتك ، بايجون وشيرون والعديد من الأسماء الكبيرة اللامعة فى مجال التقنية الحيوية ، تجرى أبحاثا على هذا النوع من علاج الايدز ، الا أن التجارب الاكلينيكية التى أجريت لم تعط نتائج مبشرة حتى اليوم ، لظهور الجيل الأول من ال CDR القابلة للاذابة •

٤ ــ اللقاحات : ان تطوير لقاح علاجى من أجل شىء ما ، يقوم بتدمير الجهاز المناعى ، يعتبر عملا صعبا • اللقاح الواقى ــ هو ذلك اللقاح الذى يحمى الناس الذين لم يصابوا بفيروس نقص المناعة ، من الاصابة بالفيروس ــ يجب أن يكون من الأسهل تطويره • ويجرى فحص العديد من الطرق ، التى تدور حول فكرة استنساخ أحد البروتينات الخاصة ، أو جزء من البروتين من فيروس الايدز ، واستخدامه كلقاح ؛ وبذلك نتجنب حقن فيروس نقص المناعة نفسه فى الناس • والبروتينات المرشحة لهذا الغرض هى G 120 أو G 160 ، والبروتينات المأخوذة من قلب الفيروس (P 24) والتى تبدو لبعض الأسباب انها تعمل جيدا • ولا يوجد لقاح حتى الآن وصل فى مرحلة التجارب الاكلينيكية للانتاج الكمى •

والتأثير الفعال الذى أحدثه الايدز كوباء ، قد جعل صناعة التقنية الحيوية تعجل من اجراءات العملية التنظيمية لبعض العقاقير ، عندما أصبح الأشخاص المصابون بالايدز ، أكثر سخطا على بطء العمليات التنظيمية الرسمية ، وبدءوا بأنفسهم يجربون عقاقير لها تأثير فعال على الايدز بطريقة غير رسمية • وهناك سلسلة من المركبات المضادة للفيروس التى يمكن استخدامها والتى تشتمل على عقار (interferon) الذى لم يخصص للبيع كعقار ضد الايدز داخل الولايات المتحدة ، قد تم تجربته بواسطة الأشخاص المصابين بالايدز • وقد أدى ذلك بالتالى الى أن يسلك رجال السياسة الطرق السريعة للموافقة على عمليات الدواء الخاصة بالايدز ، والأمراض الأخرى المهمة التى تكون فى مراحلها الأخيرة •

والايدز من الأمراض التى لها نبرة سياسية عالية (الحفلات الموسيقية التى أقيمت من أجل التوعية بخطر الايدز عام ١٩٩٢ ، تتناغم فى ذاكرتنا مع المطرب فريدى ميركيورى الذى جذب بليونا من المشاهدين ، بالمقارنة بحوالى ٢٥٠ مليون مشاهد الذين استجابوا للحفلات التى أقيمت من أجل (المعونة الحية) لاعانة المجاعة الأفريقية) • وتعتبر الأبحاث التى تجرى فى كلتا المجالات الصناعية والأكاديمية أبحاثامكثفة • والتمويل الذى ينفق من أجل الأبحاث التشخيصية والعلاجية للايدز ، أصبح من الممكن الحصول عليه ، بخلاف الكثير من الأمراض الأخرى • وقد عملت صناعة التقنية الحيوية بكفاءة عالية فى اكتشاف علاجات من أجل الايدز ، وذلك لثلاثة أسباب رئيسية ، الأول ، هو سهولة الحصول على الاعتمادات المالية نسبيا• الثانى ، وهو التحدى الفنى المعقد للمرض ، الذى جذب اليه الباحثين من كل مكان • الثالث ، وهو حجم مشكلة هذا المرض فى المستقبل : يحتمل أن يصل عدد المصابين بهذا المرض فى العالم الغربى الى ٣ مليون شخص مصاب بفيروس المرض ، ومعظم هؤلاء سوف يطورون المرض فى السنوات المقبلة ، ذلك الأمر الذى يحتاج الى علاجات مؤثرة تستطيع التقنية الحيوية انتاجها •

مخمر الرفع الهوائى AIRLIFT FERMENTER

مخمرات الرفع الهوائى ، أو مفاعلات الرفع الهوائى(ALRs) ، هى احدى أنواع المخمرات الحلقية ، التى لها شهرة كبيرة جدا ، فى العديد من التطبيقات • ويتكون مخمر الرفع الهوائى من جزءين رئيسيين ، رافع ومستقبل سفلى ، ويدور وسط التخمير السائل بين هذين الجزءين ، ويتم تغذية الرافع بالهواء (أو غاز آخر الذى يكون أحيانا أكسجين نقيا) ، ويضخ هذا الغاز فى اتجاه القاع بواسطة رشاش • ومن ثم لا تكون هناك آلية تقليب داخل المخمر • ويوجد عادة موزع للغاز فى أعلى الرافع • ويقوم هذا الموزع بعملية فصل الغاز من السائل ، وبذلك لا تعود فقاعات الغاز مرة أخرى الى المستقبل السفلى ، حيث تحاول من هناك الصعود الى الرافع وتؤدى بالتالى الى اعاقة دوره السائل •

ويرجع شيوع هذا النوع من المخمرات ، الى ديناميكية سائل المفاعل• حيث يقوم الهواء برفع السائل حول المخمر فى انسياب تام ، وبذلك يقلل قوى القص التى قد تنجم نتيجة دوران ألواح التقليب خلال الوسط ، والتى قد تؤدى الى فتح الخلايا الثديية الرقيقة التى يجرى استنباتها عنوة،

أو قد تلحق الضرر بالخيوط الفطرية الطويلة . وكانت مفاعلات الرفع الهوائى ، ذات شهرة كبيرة ، فى صنع الأجسام المضادة أحادية الاستنساخ بكميات كبيرة . الا أن الاتجاه قد تحول الى استخدام مفاعلات النسيج المجوف لجميع عمليات التخمير ، ما عدا عمليات التخمير الحجمية .

انظر أيضا النسيج المجوف ص : ٢١٤ ، المفاعلات الحيوية الحلقية ص : ٢٥٧ .

الأحماض الأمينية AMINO ACIDS

تعد الأحماض الأمينية ، هى المركبات الرئيسية لكل الكائنات الحية ، اذ يتم انتاجها بكميات كبيرة بواسطة التقنية الحيوية ، باستخدام عمليات التخمير والتحول الحيوى . وقد سيطرت عدة شركات يابانية ، على أسواق العالم من خلال انتاجها الوفير من الأحماض الأمينية . وقد استخدمت هذه الشركات نظم التخمير التى يجرى من خلالها استنبات البكتيريا أو الفطريات ، والتى يتم الاختيار منها لانتاج أحماض أمينية معينة بكميات كبيرة والتى تفرز داخل وسط التخمير . وعند جمع الوسط والتخلص من المركبات الأخرى ، يتم الحصول على الأحماض الأمينية ، بكميات قد تصل الى المئات أو آلاف الأطنان فى العام .

وتشتمل الأحماض الأمينية التى تنتج تجاريا على :

١ ـ الحمض الجلوتامينى : وهو الحمض الأمينى الذى يتم انتاجه بكميات وفيرة فضلا عن أى حمض آخر ، لأنه يستعمل بكثرة كجلوتاميت صوديوم أحادى(MSG) فى صناعة الغذاء ، ويكسب الطعام نكهته المميزة ، ويستخدم فى بلدان الشرق الأقصى كتابل للمائدة .

٢ ـ اللايسين : وهو الحمض الأمينى الثانى الذى تنتج منه كميات وفيرة ، ويستخدم كعليقة اضافية لغذاء الحيوان (الذى يكون فى الغالب به نقص جوهرى فى الأحماض الأمينية الأساسية ، وعلى وجه الخصوص اللايسين) .

٣ ـ السيستين : الميثيونين . ويحتوى هذان الحمضان الأمينيان على عنصر الكبريت ، ويستخدمان أيضا كعلائق اضافية لغذاء الحيوان .

٤ ـ الفنيلالانين : بالاضافة الى استخدامه بكميات قليلة كعليقة اضافية لغذاء الحيوان ، فان الفنيلالانين ، يعتبر أهم المكونات الكميائية الغالبة فى صناعة ال (ASPARTAME) •

٥ ـ تريبتوفان : أثار ذلك الحمض ضجة اعلامية كبيرة عندما أنتج فى عام ١٩٩٠ عن طريق الهندسة الوراثية الجديدة لميكروب المسيلة (Bacillus amyloliquefaciens) والذى قام بتصنيعه Denko Kk وكانت هذه المادة مرتبطة بمرض اعتلال جسدى نادر يسمى بمجموعة أعراض الوهن الضلى المحب الأيوسينى eosinophila-myalgia syndrome (EMS) وقد تعالت الأصوات ، وكثرت الادعاءات التى تثبت أن الهندسة الوراثية غير محمودة العواقب • وفى حقيقة الأمر فان المشكلة كانت ترجع الى أن هناك مركبا كيميائيا تولد (تقليديا تماما) أثناء عمليات التنقية ، وليست له علاقة تذكر ب د ن أ المعالج •

وهناك العديد من الأحماض الأمينية التى لا تستطيع أجسامنا صنعها بنفسها (وهى الأحماض الأمينية التى من أصل حيوانى) ، وبالتالى يجب أن نتناولها فى وجباتنا الغذائية ، ويجرى صنعها أيضا بكميات كبيرة من أجل الاستهلاك الآدمى ، أو الاستهلاك الحيوانى • ويوجد هناك ١٥ حمضا أمينيا طبيعيا آخر ـ وتوجد هذه الأحماض فى البروتينات ـ ويتم انتاجها بواسطة عمليات التخمير بكميات تقدر بآلاف الأطنان • والأحماض الأمينية الأخرى التى لا توجد فى البروتينات ، وخصوصا التى من نوع (D-isomers) يتم صنعها عن طريق عمليات التحول الحيوى كمواد كيميائية وسيطة • وتستخدم عمليات التحول الحيوى لهذه المواد ، لأنها لا توجد فى الطبيعة ، أو توجد بكميات ضئيلة ، وعلى سبيل المثال ، فان (D-amino acids) ، يتم استخدامه فى تصنيع المضادات الحيوية • وتعتبر (D-amino acids) هى تلك الأحماض التى لها ايدية (handedness) ، مخالفة للأحماض الأمينية الطبيعية) •

انظر المحليات الاصطناعية ص ٤٢ ، الأيدية ص ١١١ •

تجميد الخلية الحيوانية

ANIMAL CELL IMMOBILIZATION

تستخدم الخلايا الحيوانية ، على نطاق واسع فى مجال التقنية الحيوية ، لانتاج منتجات طبيعية ، أو بروتينات مهندسة وراثيا • ومن مميزات الخلايا الحيوانية أنها تنتج بطريقة طبيعية العديد من البروتينات ذات الأهمية العقاقيرية ، ويجرى انتاج البروتينات المهندسة وراثيا عن طريق الخلايا الحيوانية ، بواسطة التعديلات الانتقالية المتأخرة العادية للحيوانات • وبالرغم من أن الخلايا الحيوانية أكثر عرضة للتهشم من الخلايا البكتيرية، لذلك لا يمكن تعريضها الى قوى القص العالية الناتجة من الطرد المركزى المتكرر ، فى حين أن الخلايا البكتيرية تستطيع أن تتحمل قوى القص خلال عمليات التخمير التجارية •

وفى الواقع ، فان أية خلية أو أى جزىء صغير ، يمكن تجميده عن طريق ايقاعه فى شرك بعض المواد الصلبة ، وذلك اما بجعله ينمو على المادة الصلبة ، أو بتكوين المادة حوله بعد أن يتم نموه • وعملية الايقاع فى الشرك بأية صورة من الصور ، هى الطريقة الشائعة ، التى يجرى استخدامها كثيرا ، بدءا من الكبسلة الدقيقة ، وحتى نمو الخلية داخل المفاعل الحيوى ذى النسيج المجوف (انظر النسيج المجوف ص : ٢١٤) • بالاضافة الى هذه الطرق العامة ، فانه توجد بعض الطرق الخاصة التى يتم استخدامها مع الخلايا الحيوانية •

١ ــ خلايا الالتصاق السطحى : وأبسط هذه الطرق هو استخدام الالتصاق الطبيعى للخلايا الحيوانية مع بعض المواد • ويلتصق العديد من الخلايا الحيوانية فوق سطح قاع مناسب ، وتحضنه كما تحضن الخلايا الأخرى ، أو مصفوفات النسيج الضامى فى الجسم • واذا نمت هذه الخلايا الحيوانية على سطح لدن مناسب كالزجاج أو السيراميك ، فان هذه الخلايا سوف تلتصق بتلك الأسطح ، وهذا يجعل من السهل بقاءها فى مكان واحد • ويمكن أن ينمو فيما بين ١٠٠٠٠ الى ١٠٠٠٠٠ من الخلايا الثديية فوق مسطح مساحته ١ سم مربع (ويعتمد عدد الخلايا النامية على نوع الخلية وعلى نوع السطح) •

وتعتبر هذه احدى طرق الانتاج بالجملة الا اذا كانت الأسطح مغلوقة بشكل معين • وتستطيع مفاعلات النسيج المجوف أو المفـاعلات الحيوية الغشائية أن تقوم بهذاالعمل،لكن احدى الطرق المفضلة هي استخدام الحاملات المسامية • وقد تكون هذه الحاملات اما متعددة السكريات ، البروتين ، (وخصوصا الكولاجين) ، المادة اللدنة أو السيراميكية التي بداخلها ثقوب ميكروسكوبية ، ويبلغ مقطع هذه الثقوب من بضع عشرات الثقوب الى مئات الثقوب في الميكرون الواحد (ثقوب دقيقة جدا) • تسمى هذه المواد بالحاملات الدقيقة ، أو الخرزات الميكروية • وتنمو الخلايا داخل هـذه الثقوب ، وتوفر هذه المواد زيادة في المساحة السطحية المتاحة لها في الوقت الذي يظل فيه حجم المستنبت ثابتا : وعلى سبيل المثال ، فان مصفوفة المستنبت المصنوعة من السيراميك ذي الكور البصري ، لها مسطح ٨ سم مربع لكل ١ سم مكعب من حجم المادة الصلبة • ويمكن تشكيل الحاملات من جزيئات صغيرة أو ألواح أو أنابيب • وبالاضافة الى السيراميك ، فانه يمكن صنع المستنبت من متعدد السكريات (الديكستران ، الطحالب ، الاجار) ، مع اجراء بعض التعديلات الكيميائيـة ، لكي تعطيها شـحنة سطحية : وتعتبر هذه الطريقة شائعة ، لأنها تحاكي بعض الأشكال الغشائية ، التي تنمو عليها الخلايا داخل الجسم ، ولهذا فان الخلايا تلتصق بهذه الأسطح بقوة كبيرة •

مضـادات النموذج المتميز للأجسام المضـادة
ANTI-IDIOTYPE ANTIBODIES

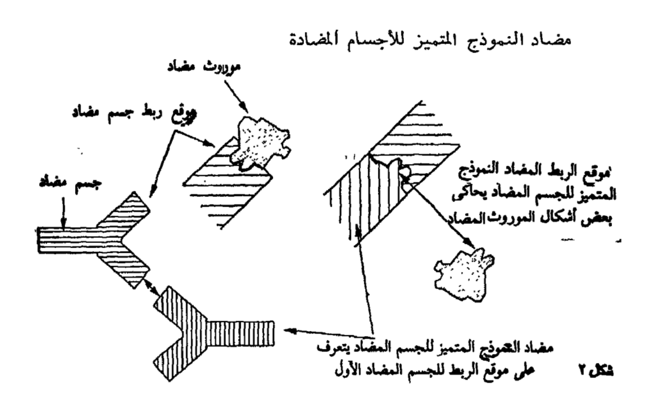
تعتبر مضادات النموذج المتميز للأجسام المضادة ، أجساما مضادة ، تقوم بالتعرف على مواقع ربط الأجسام المضادة الأخرى • وتعتبر مواقع الربط هذه متممة لموقـع ربط آخـر من الجلوبين المنـاعي • وتستفيد التقنية الحيوية بهذه الأجسام المضادة من خلال ثلاث طرق :

أولا ، ان هذه الأجسـام المضادة توجد في الدم الطبيعي • وعندما نصبح محصنين ضد شيء ما ، فاننا لا نكتسب مناعة فقط ضد هذا الشيء • لكننا نكتسب أيضا أجساما مضادة ضد هذه الأجسام المضادة (وأجساما مضادة ضد هذه الأجسام المضادة وهكذا) • وهذا يشكل شبكة من الأجسام المضادة ، والتي ترتبـط ببعضها البعض ، بدرجات مختلفة ، انها تلك الشبكة التي تساعد على تنظيم الاستجابة المنـاعية • ويرجـح أن تكون

استجابات الحساسية الى حد ما نتيجة تحلل هذا النوع من التنظيم . وعلى ذلك ، فان المضـــاد النموذجى للأجسام المضـــادة يعتبر مهما لتنظيم الجهاز المناعى ، ومن خلال فهم كيفية وسبب انتاج هذه الأجسام ، فاننا نستطيع أن نعرف جزءا مهما من عملية فهم كيفية عمل الجهاز المناعى .

(انظـــر الرســـم) .

مضاد النموذج المتميز للأجسام المضادة



شكل ٢

وسمة أخرى تأتى من اعتبار الشكل الذى يبدو به المضاد النموذجى للجسم المضاد . اذا شبهنا الجســم المضاد (بمفتاح) تم اختياره بدقة ، ليوائم (قفل) معينا من الفيروس ، أو البكتير ، حينئذ فان المضاد المتميز للجسم المضاد ، يكون هو ذلك (القفل) المضبوط الذى اختير ليتواءم مع (المفتاح) . وبمعنى آخر ، انه يجب أن يكون لديه بعض التشسابه للموروث المضاد الأصلى، تلك المادة التى يتفاعل معها الجسم المضاد الأصلى . وهذا يعنى انه بصـــنع النموذج المضـــاد للجسم المضاد ، فان هذا يكون أسلوبا ، لمضاعفـــة الخصائص الوظيفية لهذه البروتينـــات كهرمونات أو جزيئيات متقبلة هرمونية . وبرفع الجسم المضاد ضد هذا الجزىء ، ثم رفع المضاد النموذجى للجسم المضاد ضد الجسم المضاد ، فانك بذلك

تخلق جلوبيولين مناعيــا له بعض الخصائص الوظيفية للهورمون الأصلى أو متقبــل الهرمون ، ولكن التى يمكن أن تنتج بسهولة وتعتبر متميزة كيميائيا تماما ٠

وبالرغم من أن هذا يبدو سهلا من الناحية النظرية ، الا أن الجسم المضاد لا يتعرف الا على نطاق صغير من سطح البروتين ٠ ومن ثم فان المضاد النموذجى للجسم المضاد ، يستطيع أن يحاكى فقط خصائص أو وظائف هذا النطاق من البروتين ، ويحتمل أن هذه الوظائف محــددة نوعا ما ٠ وعلى ذلك ، فان المضاد النموذجى للجسم المضاد ، الذى يرتبط بجسم مضــاد ضد الأنسيولين على سبيل المثــال (ومن ثم يكون له موقع ربط مشابه لجزىء الأنسيولين) ، يرتبط أحيانا بالجزىء المتقبل الأنسيولينى ٠ الا انه ليس من الضرورى أن تحدث استجابة خلوية ، بنفس الطريقة التى تتم مع الأنسيولين ٠

وذلك بسبب انه قد لا يرتبط بالمتقبل بنفس الطريقة التى كان يرتبط بها الأنسيولين نفسه ٠ وهذه الاختــلافات الحادة ، قد قللت من استخدام المضاد النموذجى للجسم المضاد منذ ذلك الحين ٠

والمضادات النموذجية للأجسام المضادة ، يمكن استخدامها أيضــا كلقاحات ، وفى هذه المرة أيضا ، يتم استخدامها لمحاكاة بروتين ، وهذا البروتين يكون جزءا من سطح فيروس أو بكتير ٠ وبالرغم من انه لا يعتبر خطــرا فى هذه الحالة ، محــاكاة الغطــاء الكلى البروتينى للفيروس ٠ وعلى أســاس أن المضــاد النموذجى للجســم المضــاد ، يحاكى جزءا من سطح الفيروس ، يستطيع الجهاز المناعى الوصول اليه (ومن ثم يصبح التعرف عليه ســهلا فى الفيروس النهــائى) ، ويمــكن بعــد ذلك استخدامه فى تحفيز الجهاز المناعى على صنع الجسم المضاد المناسب ٠ وتعتبر هذه فكرة طيبة ، لأنها تسمح بتطوير اللقاح بدون استخدام دائم لفيروس حى فى صنعه ٠ وبالرغــم من ذلك ، فان الرابطــة بين الفروس المستخدم لصنع الجسم المضاد ، والجسم المضاد ، وبين هذا الجسم المضاد والمضاد النموذجى للجسم المضاد الذى تم حقنه ، وبين هذا الجسم المضاد ، والجسم المضاد الذى سوف يصنعه جسمنا ، تبدو علاقة غامضة تماما ٠ وفى التجارب التى أجريت حتى ذلك الحين ، فان الجسم المضاد الناتج ، قد فشل فى التعرف على الفيروس بطريقة صحيحة ٠

(انظر الأجسام المضادة ص : ٣٣) ٠

تولى صناعة التقنية الحيوية قدرا كبيرا من نشــاطها الى اكتشاف عقاقير جديدة · ومن احدى رتب العقاقير تأتى المضادات الحيوية · ويوجد هناك ثلاث طرق لتطوير المضادات الحيوية (بالاضافة الى تطوير المضادات الحيوية الحالية) عن طريق العنــاصر التقنى حيوية · ومعظم المضادات الحيوية الموجودة حاليا هى اما من الأنواع التخليقية أو شبه التخليقية ـ ومن النادر تماما أن يتم اكتشاف مضاد حيوى بحالة طبيعية من الطبيعة ·

والمضادات الحيوية الحالية وخصوصا البنسلين ، كانت أول منتجات الصناعة الدوائية ، والتى تعتبرالآن منتجا من منتجات التقنية الحيوية · والتى يتم انتاجها بواسطة الفطريات فى أجهزة التخمير · والبنسيلينيات والاستربتوميسينات ، وحشــد كبــير من المضادات الحيوية ، التى غزت الأسواق فى فترة الأربعينــات والخمسينات ، لاتزال المنتجات الرئيسية لصناعة التخمير · ومنذ ذلك الحين ، فقد أسس علماء التقنية الحيوية على هذه القاعدة وقاموا بتطوير سلسلة من المضادات الحيوية الجديدة :

١ ـ المضادات الحيوية المهجنــة : ان تخليق المضــــاد الحيوى ، هو نتيجة عدد من المراحــل الانزيمية داخــل بكتير أو فطر معين · وتتجه بعض الأبحاث الحالية الى انتاج المضادات الحيوية المهجنة ـ وهى الجزيئات التى تتكون من أجزاء صغيرة من مضادين حيويين مختلفين · ويتم هــذا بوضع الانزيمــات المختارة من خليتين منتجتين للمضادات الحيوية داخل بكتير واحد · وقد تطور هذا العمل بعد ذلك باستخدام الأستربتوميسينات المهندسة وراثيا ·

٢ ـ الايضيات الجديدة : من المتوقع أن يتم انتاج المزيد من المضادات الحيوية بواسطة الكائنات العضوية الدقيقة والنباتات أكثر من تلك التى اكتشفها الانسان حتى الآن · وتستخدم صناعة التقنية الحيوية امكاناتها الهائلة فى تنمية أنواع جديدة من البكتيريا والفطريــات بكميات كبيرة لفصل أنواع جديدة من البكتيريا من أجل صنع المركبات التى لها أنشطة دوائية مفيدة · وتعتبر شركة كازانوفا متخصصة فى هذا المجال ·

٣ ـ الحيوان المضاد للبكتيريا : والحيوانات وعلى وجه الخصوص الحيوانات اللافقارية (التى ليس لها أجهزة مناعية معقدة مثل الثدييات)،

تقوم بانتاج سلسلة كبيرة من المواد التى تقتل البكتيريا • ومعظم هذه المواد من البروتينات أو الببتيدات • وتبحث تقنية استنساخ الجين «التقليدية» فى امكانية استنساخ جين لمثل هذه الببتيدات داخل البكتيريا أو الخميرة التى تستطيع أن تنتج هذه المواد بكميات كبيرة • ويهتم علماء التقنية الحيوية بصفة خاصة بالبروتينات المنتجة عن طريق خلايا الجهاز المناعى ، والتى تقوم بتدمير البكتيريا الغازية بطرق طبيعية ، والخلايا التى تنتج بروتينات الجهاز المكمل ، وهى مجموعة البروتينات التى تحدث ثقوبا فى الخلايا المصابة بالفيروس • وبعض من هذه الببتيدات لا تدمر الخلايا بنفسها ، لكنها تعطى الفرصة لخلايا الدم البيضاء لكى تقوم بتدميرها (وتسمى هذه العملية بعملية الحضاد Opsonization) • وهناك طرق أخرى مثل الببتيدات المدافعة ، والمسامية البكتيرية التى تزيد البروتين (BPI) ، ببتيدات البكتنسين ، أزوروسيدين ، وانزيم اللايسوزيم الذى يقوم فعلا بقتل الخلايا البكتيرية • وهناك مجموعة ثالثة ، تعرف باللكتوفيرن التى تعوق النمو البكتيرى ، عن طريق التخلص من الحديد الحر الذى تحتاجه هذه البكتيريا من البيئة المحيطة بها ، وتربطه بشكل معقد يصعب الوصول اليه •

الأجسام المضادة ANTIBODIES

الأجسام المضادة ، هى بروتينات يقوم جهاز المناعة بتصنيعها لمقاومة العدوى ، وكل جسم مضاد يتم صنعه لكى يتعرف على جزىء واحد من موروث مضاف مستهدف • واذا كان هذا الموروث المضاد جزيئا صغيرا ، فان الجسم المضاد سيتعرف عليه بأكمله • أما اذا كان جزىء الموروث المضاد كبيرا ، فان الجسم المضاد سيتعرف فقط على جزء منه ويسمى الجسم المضاد فى هذه الحالة بالجسم المضاد الايبتوبى • ويلتصق موقع ربط الجسم المضاد بهذا الموروث المضاد بطريقة قوية جدا • ويسمح هذا الالتصاق للجسم بالتعرف على الموروث المضاد على أنه شىء ما قد دخل الجسم ، ويجب ألا يكون موجودا فيه — كالفيروس ، أو البكتير ، أو السموم ومن هنا تبدأ عملية التخلص من هذا الجسم الغريب •

وتصنع طائفة الحيوانات الثديية أجساما مضادة ضد أى شىء تقريبا ، لا يكون فى حد ذاته جزيئا ، أى أنه ذلك الجزىء الذى لا يعتبر جزءا طبيعيا من الجسم • وعلى ذلك فانك تستطيع أن تجعل الحيوان الثديى

يصنع جسما مضادا ضد أى جزىء تقريبا وذلك من خلال حقن الجزىء فى تيار الدم · ويقوم الجهاز المناعى بالتعرف عليه على أنه مادة غريبة ، ثم يقوم بصنع جسم مضاد مناسب · وفى حقيقة الأمر ، فان الجهاز المناعى يصنع سلسلة كاملة من الأجسام المضادة التى تختلف عن بعضها اختلافا قليلا : ويحتوى دم معظم الناس عادة على جيش جرار من جزيئيات الأجسام المضادة المختلفة ، الموجهة الى عوامل المرض المختلفة ، والجزيئيات الغريبة الأخرى التى دخلت أجسامهم فى الماضى · ولهذا السبب فان الأجسام المضادة التى تستحضر من دم الحيوانات الثديية ، تسمى بالأجسام المضادة متعددة الاستنساخ لانها قد تكونت من عدد كبير من منسخات (مجموعات متطابقة) الخلايا · وهذا يعتبر مخالفا عند مقارنته بالأجسام المضادة المخلقة وحيدة النسخ (انظر الأجسام المضادة أحادية الاستنساخ ، ص : ٢٧١) ·

وقد كانت الأجسام المضادة ذات فوائد كثيرة للتقنية الحيوية ، بسبب قدرتها الهائلة على الالتصاق بشدة على موروث مضاد واحد فقط ، واهمال بقية الموروثات المضادات الأخرى ·

وعلى سبيل المثال ، فان هذه الأجسام تستطيع تمييز السكروز من الجلوكوز ، والأحماض الأمينية اليمنى من الأحماض الأمينية اليسرى (enantiomers) ، بروتينات الدم البشرى من بروتينات القرود الخ · ومن ثم فانها تعتبر ركائز للعديد من العمليات التى تحتاج الى تمييز دقيق·

* وتسمى بروتينات الجسم المضاد علميا بالجلوبينات المناعية · ويوجد هناك أربعة أنواع منها جديرة بالذكر :

IgM ــ النوع الأول الذى يصنعه الجسم عندما يصادف مادة غريبة ·

IgG ــ النوع الشهير جدا ، والذى يصنع بعد مواجهات مستمرة (كما فى حالة المرض) ·

IgE ــ النوع المسئول عن تفاعلات الحساسية ·

IgA ــ وهو نوع نادر يوجد فى المريمية ، وبعض الأنواع الأخرى من السوائل اللادمية ·

الأجسام المضادة المصنعة من الخلايا اللمفية ـ والتى تقوم بتصنيعها الخلايا اللمفية B (خلايا B) ، من خلال عملية تساعد فيها الخلايا T .

(انظر أيضا التحليل الكروماتوجرافى الانجذابى ص : ١٦) ·

تركيب الجسم المضاد ص : ٣٥ ·

المشخصات المناعية رقم : ٢٣٣ ·

السميات المناعية رقم : ٢٤١ ·

تركيب الجسم المضاد ANTIBODY STRUCTURE

تعتبر الأجسام المضادة ذات تركيب محدد تماما · ولكل جسم مضاد سلسلتان « خفيفتان » وسلسلتان « ثقيلتان » · وتقع منطقة الارتباط بالموروث المضاد أو موقع الربط (منطقة التحديد المتكامل) فى طرفى السلاسل الخفيفة والثقيلة ـ وعلى ذلك فان الجسم المضاد يتكون من كلتا السلسلتين · وتنقسم السلاسل الى نقط متميزة تسمى حقول (Domains) ، و « حقل الجسم المضاد الأحادى » (DAB) يعتبر حقلا واحدا للجسم المضاد ·

والمناطق الأمينية الطرفية لكل من السلاسل الخفيفة والثقيلة تسمى بالمناطق المتغيرة ، لانها تكون متغيرة فى الأجسام المضادة · وتسمى المناطق الأخرى بالمناطق الثابتة ، أى هى المناطق المتشابهة بين الأجسام المضادة لنفس الرتبة والرتبة الفرعية ·

ويمكن قطع الجسم المضاد بواسطة انزيمات البروتيز الى أجزاء عديدة تعرف ب Fab و ـ sFab و Fac (لأسباب تاريخية) · وتعتبر أيضا من سمات لغة التقنية الحيوية ·

سلاسل ببتيدية

سلسلة خفيفة

سلسلة ثقيلة

رابطة
(روابط دياسفليد)

قطع بواسطة البروتيازات

قطعة فاب

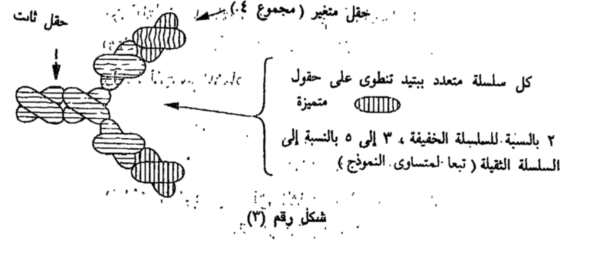
قطعه (فاب)٢

منطقة متغيرة

موقع ربط

منطقة ثابتة

التركيب ثلاثي الأبعاد (تخطيطى)



شكل رقم (٣)

مضاد الاحساس (ر ن أ) أو (د ن أ) ، هو حمض نـووى ذو جديلة واحـــدة ، والذى يعتبر مكملا الى التشـــفير ، أو (الاحســـاس) لجديلة من جين ، وبالتالى يكون مكملا أيضا الى (mRNA) الذى ينتجه هذا الجين • وإذا كان مضاد الاحساس ر ن أ ، موجودا فى الخلية فى نفس الوقت مثل (mRNA) ، فانه يتهجن معه مكونا جديلة حلزونية مزدوجة • هذه الجديلة المزدوجة من ال ر ن أ لا تستطيع أن تترجم بعد ذلك بواسطة الريبوزومات لكى تصنع بروتينـا • وعلى ذلك يمكن استخدام مضاد الاحساس ر ن أ لايقاف التعبيرات الجينية التى تصنع البروتينات •

ويعتبر مضاد الاحساس ر ن أ من الطرق القوية لتعديل النشاط الجينى ، لانه يعتبر طورا من أطوار الهندسة الوراثية الناجحة ، وليس اختيارا سلبيا للمتغيرات الاحيائية للجين • وعلى ذلك فبدلا من محاولة اختبار كل نسخ جين معين فى النبات مثلا ، فان المهندس الوراثى عليه فقط أن يدخل جينا واحدا ، يقوم بانتاج مضاد الاحساس ر ن أ ، وسوف يقوم مضـــاد الاحساس بمنع (mRNA) من أى نســـخ لهذا الجين ، يجـــرى استخدامه بواسطة الخلية •

والطريقة التى يعمل بها مضـــاد الاحساس لاتزال غامضـــة • ومن الواضح أن الريبوزومات لا تســـتطيع أن تســـتخدم ال ر ن أ المزدوج الحلزونى فى صـــنع بروتين ، وعلى ذلك فانه بربـــط مضاد الاحســـاس (ر ن أ) مع (mRNA) سوف يعمل على ايقاف نشاطها • الا أن هذا الربط نادرا ما يحدث ، بفرض وجود عوامل أخـــرى أيضا • فان هذه العوامل تشتمل على :

١ ــ الطريقة التى تحلل بها الخلية الجديلة المزدوجة لل ر ن أ (يعتبر العديد من ال ر ن أ الفيروسية ، هى جدائل مزدوجة ، بينما تكون ر ن أ السيتوبلازمية العادية هى جديلة مفردة ، ولذلك فان هذا قد ينشأ كآلية مضادة فيروسية) ، وخصوصا دور (Rnase H) ، وهو الانزيم الذى يهدم الجديلة المزدوجة للر ن أ ، والمزدوج المغاير ر ن أ ــ د ن أ بطريقة مغينة •

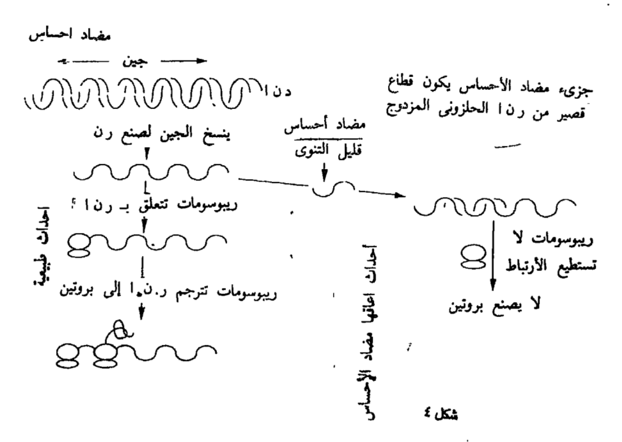
٢ ــ أينما تصنع خليـــة مضـــاد الاحســـاس ر ن أ (ومن الواضح الواضح أنها يجب أن تقابل هدفها mRNA حتى تصبح فعالة) •

وقد اكتشف مضاد الاحساس كطريقة تقوم من خلالها بعض البكتيريا بتنظيم نشاط جيناتها بطريقة طبيعية ، لكن بعض الشركات قد تحمست لهذا الموضوع من أجل استغلال امكانات مضاد الاحساس في تنظيم الجينات بطريقة اصطناعية • وتعتبر مضادات الاحساس ر ن أ أو مشتقاتها من العقاقير المفيدة ، لأنها تستطيع ايقاف تأثير أحد الجينات ، دون التأثير على الجينات الأخرى • وقد تم استغلالها على وجه الخصوص في ايقاف تأثير الجينات الورمية (انظر الجينات الورمية ص : ٢٨٦) ، حيث تقوم بابطاء أو منع تطور السرطان • بالاضافة الى انها تستطيع أيضا ايقاف تأثير الجينات الفيروسية ، ولذلك فانها تستخدم كعقاقير مضادة للفيروس (انظر المركبات المضادة للفيروس ص : ٣٩) • وقد أظهرت التجارب الأولية أن مضاد الاحساس يحمل في طياته آمالا عظيمة في هذه المجالات ، وتستخدم شركتا ISIS و GENTA الدوائيتان عقاقير مضاد الاحساس في التجارب الاكلينيكية • والمشكلة الرئيسية للوفاء بهذا الوعد في التحول من نماذج تجريبية ، تستخدم الخلايا المستنبتة ، الى نماذج حيوانية حقيقية ، هي مشكلة كيفية ادخال مضاد الاحساس الى الخلايا المصابة • ولما كان من الصعب اجراء تجارب الهندسة الوراثية على الانسان ، فان دور كيميائي العقاقير هو أن يكون قادرا على توصيل مضاد الاحساس ر ن أ أو دن أ السليم الى جميع الخلايا المصابة • وتعتبر هذه صعوبة مزدوجة ، لان ر ن أ يعتبر غير مستقر تماما ، ومن السهل جدا تحلله بواسطة RNAses ، وهي الانزيمات التي توجد في العديد من الأنسجة ومن الصعب تحطيمها • ومن الاستخدامات المتعلقة بهذا الموضوع هو استخدام مضاد الاحساس د ن أ ، أو د ن أ المعدل (مثل الفوسفورثيوات د ن أ ، الذي له ذرة أكسجين واحدة ، في مجموعات الفوسفات التي تحل بدلا منها ذرة كبريت) ، والتي تكون أكثر مقاومة للهجوم الانزيمي •

والتطبيق الأكثر حداثة لمضاد الاحساس ، هو من خلال الهندسة الوراثية للنبات والحيوان • والهندسة الوراثية للنباتات على وجه الخصوص ، قد استفادت من تقنية مضاد الاحساس ، حيث استطاعت مجموعات عديدة ، ايقاف جينات انزيمات معينة • والأكثرها شهرة ، تلك الجينات الخاصة بـ(polygalacturonidase) التي تم ايقافها في الطماطم عن طريق عدة مجموعات في الصناعة والأبحاث الأكاديمية • و polygalacturonidase هو أحد الانزيمات الرئيسية التي تستخدم في تحلل جدران خلايا أدمة الطماطم الطازجة ، وبذلك تجعلها لينة • واذا تم ادخال الجين الذي يصنع مضاد الاحساس (polygalacturonidase mRNA) الى نبات الطماطم ، فان مضاد الاحساس سيقوم بايقاف تكوين هذا الانزيم في الطماطم ، وتظل الطماطم صلبة لمدة أطول أثناء نموها •

انظر أيضا الانزيم الريبى ص : ٣٥٢ ٠

انظر الرسم المقابل ٠



شكل ٤

المركبات المضادة للفيروسات ANTIVIRAL COMPOUNDS

من المجالات التى تلعب فيها التقنية الحيوية دورا مهما ، فى تطوير الأدوية الجديدة ، هو انتاج المركبات المضادة الفيروسية ٠ وقد ارتكز هذا العمل على سلسلة من الطرق الفنية ٠

واحـدى الطرق الراسخة ، هى من خلال سلسلة العوامل المعززة للجهاز المناعى ٠ ويعتبر ال (Interferons) من المضادات الفيروسية ٠ حيث تقوم هذه المضادات بتحفيز الدفاعات الخلوية ضد الفيروسات فى عديد من المستويات ، بدءا من تقليل تخليق خلية ال د ن أ وبذا تجعل الخلايا أكثر مقـاومة للاختطاف عن طريق الجينات الفيروسية ، الى تشـجيع الاستجابات المناعية الخلوية ٠ والانترفيرونات هى بعض المنتجات الأولى من تقنية ال د ن أ المعالـج وقد كان مأمولا لها أن تكون مجالا فسـيحا للمضادات الفيروسـية ، لكن نشـاطها قد اقتصر على أن تسـتخدم فى مجموعـات مع الأدوية الأخرى كى تكون معززات منـاعية ، فى بعض التطبيقات القليلة الخاصة ٠

وقد كان علماء التقنية الحيوية أكثر نشاطا فى تحضير المواد الكيميائية المعقدة ، ذات الخصائص المضادة للفيروس والطريق الأكثر جلاء ، هو صنع المركبات التى تشبه النويدات فى ال د ن أ ، والتى تقوم بعد ذلك بوقف نشاط الانزيم الذى يمكن الفيروس من صنع ال د ن أ الخاص به دون أن يدمر الخلية •وتعتبر Wellcome's AZT (فيروس ارتجاعى، وهو العقار المضاد للايدز) هى النويدات البيانية Analague ، التى تعتبر من المركبات المعقدة ، ولذا يجب أن تركب فى متجازئاتها المجسمة الصحيحة عندما تعمل ، ويعتبر استخدام التخليقات الانزيمية ، فى جزء على الأقل من انتاجها من الأمور المفيدة • وهناك سلسلة من الانزيمات تشكل جزءا من جزيئيات النويدات قد تم تنقيتها (انزيم النقل فوسفوريل، انزيم النقل جليكوزيل ، والانزيمات التى تعدل القواعد) وهى من الكفاءة ، بحيث انها تعمل سريعا بطريقة مفيدة مع النويدات البيانية ، حتى لو كانت هذه البيانيات ليست هى ركائزها العادية • وهناك سلسلة من النويدات التمثيلية ، خصوصا الكربونيات الحلقية التمثيلية (المركبات التى يحل فيها الأكسجين الموجود فى حلقه السكر بالكربون) يجرى فحصها بنشاط كبير كى تستخدم مضادات فيروسية لعلاج الأمراض الفيروسية طويلة الأجل •

والطريق الثانى هو استخدام الهندسة الوراثية فى خلق البروتينات التى توقف نشاط التكاثر الفيروسى • ويعتمد هذا الأسلوب هنا على نوع الفيروس المقصود ، لكنه يعمل بصفة عامة عن طريق صنع بروتين يرتبط بالبروتين الموجود فى الخلايا ، الذى يعتبر البروتين الرصيفى لهذا الفيروس ، أو لبروتين الفيروس الذى يعتبر المجس الرصيفى (docking probe) • فى الحالة الأولى ، تستطيع قطعة من البروتين الفيروسى ، أن تؤدى هذه العملية ، وفى الحالة الأخيرة ، يقوم جزء من البروتين المستقبل الخلوى بهذا العمل (انظر الايدز) ص : ٢٢ •

وقد اقترح العديد من الاستراتيجيات الأخرى ، لكن المنتجات لم تتعد مرحلة التجارب الاكلينيكية •

الطريق الثالث هو استخدام مضادات الاحساس ر ن أ أو الريبوزيمات (انظر مضادات الاحساس رقم : ٣٧ ، الانزيمات الريبية ص ٣٥٢) ، وهذا الطريق لا يزال فى طور التجربة •

انظر أيضا معدلات الاستجابة البيولوجية ص : ٦٨ •

الاستنبات المائى AQUA CULTURE

الاستنبات المائى ، هو زراعة النباتات المائية والحيوانية فى مزارع، بدلا من حصدها من أماكنها الطبيعية التى تنمو فيها سواء أكانت بحارا أم أنهارا . والمصطلح القريب من هذا الموضوع ، هو تربية الأسماك (pisciculture) ، أى استنبات الأسماك . وتستخدم المزارع السمكية المياه العذبة . وعندما يستبدل الماء العذب بالماء المالح ، فانه يطلق على هذه المزارع ، المزارع البحرية (mariculture) . ويعتبر هذا الموضوع من الموضوعات الخارجة عن اختصاص التقنية الحيوية ، لأنه تطور تجارى حديث ، وعلى ذلك فانه يعتمد على استخدام أحدث التقنيات ، بدلا من التقنيات التقليدية ، هذا الموضوع غالبا ما يشتمل على زراعة الكائنات الحية فى مساحات شاسعة من المياه ، والتى تكون مشابهة لزراعة كميات ضخمة من الفطريات أو البكتيريات ، التى تعتبر الأرض الخصبة للتقنية الحيوية .

وتعتبر المزارع السمكية من الصناعات النامية ، حيث تقوم بانتاج سلسلة من المنتجات وهى :

١ ـ الأسماك وخصوصا تلك الأنواع الغالية القيمة ، مثل السلمون والسلمون المرقط » والتى تحتاج الى نوعية خاصة من التقنية : وكان الرومان قديما يقومون بزراعة الأسماك بأشكال مختلفة ، وهذا هو السبب فى أن بعض القرى الانجليزية كانت عبارة عن قرى من البرك .

٢ ـ جراد البحر ، سرطان البحر ، الجمبرى ، والرخويات الأخرى. وقد تم زراعة هذه الحيوانات البحرية بطرق مكثفة (أى بزيادة الكتلة الحيوانية لكل متر مكعب من الماء) عن الكثافة التى زرعت بها الأسماك ، وقد كانت هذه من طرق الزراعة الأكثر غباء .

ويقوم دور التقنية الحيوية فى مجال زراعة الحيوانات المائية ، على تقديم المياه العذبة التى يمر بها تيار من الهواء ، لتوفير الوسط المناسب لنمو الحيوان المائي . وتقوم أيضا بتوفير الغذاء المناسب مثل الكريل ، الذى يعتبر من الأغذية المسحوقة اليخليقية ، واضافات غذائية ، مثل astaxanthins (وهو عبارة عن صبغات ذات لون وردى محمر) ، لكى تعطى للأسماك وبرغوث البحر لونها الصحيح .

وقد استخدمت المزارع السمكية أيضا فى انتاج الفطريات الصغيرة والكبيرة جدا (انظر الكتلة الحيوية ص : ٦٨) • وتجرى زراعة هذه الفطريات فى بلدان الشرق الأقصى ، ليس فقط من أجل الطعام ، ولكن أيضا من أجل الاستفادة من المواد الكيماوية (الأغرة والصمغيات) ، الفيتامينات ، والأصباغ •

واستخدم علماء التقنية الحيوية فى كل من مجالى النبات والحيوان ، الطرق الوراثية فى الأنواع المستنبتة مائيا ، خصوصا عند انتاج الكائنات العضوية من نوع (triploid and tetraploid) ، والطحالب المهجنة بواسطة ادماج الخلية النباتية • ويعتبر السلمون المرقط من نوع(triploid) ، على سبيل المثال من الأسماك العقيمة ، ولذا فانه يمكن استخدامها فى التحكم الحيوى للأعشاب ، دون خطر التهديد من كونها قادرة على تربية نفسها • والمحارات من نوع (triploid) ، يعتمد عليها فى الأسواق الأمريكية ، نظرا لمذاقها المفضل عن الأنواع العادية ، ولما كانت من الأنواع العقيمة ، فهى تستغل جزءا كبيرا من طاقتها فى انتاج العضلات ، وجزءا أقل فى انتاج الأعضاء التناسلية •

المحليات الاصطناعية ARTIFICIAL SWEETENERS

تستخدم سلسلة كبيرة من المواد من أجل اكساب الطعام المذاق الحلو ، دون زيادة فى السعرات الحرارية • ومن بين الأنواع التى تهتم بها التقنية الحيوية الآتى :

١ ــ السوماتين : وهو بروتين يتم انتاجه عن طريق (Thaumatococcus danielli) فى فاكهته • وتبلغ حلاوة السوماتين ٣٠٠٠ مرة قدر حلاوة السكر ، وفى التركيزات الأقل ، يقوم هذا البروتين بتنشيط النكهات الأخرى أيضا • ولما كانت هذه المواد بروتينية ، فانه يمكن انتاجها من البكتيريا عن طريق الهندسة الوراثية ، وبذلك نتجنب مشقة الذهاب الى المناطق المدارية لحصد هذه الفاكهة • وقد أنتج السوماتين من أ • كولاى ، ومن B. Subtilis, Streptomyces lividans and Saccharomyces cereviseae وقد تم ادخال الجينات فى النباتات العليا أيضا •

٢ ـ الاسبرتام : والذى يعرف أيضا (Nutrasweet) ، ويعتبر واحدا من أهم المحليات الاصطناعية المستخدمة تجاريا • انه بيبتيد ثنائى (aspartatephenylalanine methyl) وحيث انه يصنع من حمضين أمينيين ، فانه يوجد جزءان من تصنيعه " مهمان لعالم التقنية الحيوية • أولا ، أحد الأحماض الأمينية ـ وهو الفنيلالانين ـ يعتبر غاليا نسبيا ، لذا فاختيار الهندسة الوراثية أو استغلال التخمير لانتاج الفنيلالانين ، بطريقة فعالة يعتبر هدفا مهما من مراحل انتاج الاسبرتام • ثانيا أن تخليق ثنائى البيبتيد ، يتم انجازه عن طريق الانزيمات : وخصوصا باستعمال البروتاز ، لوصل الحمضين الأمينيين مع بعضهما (فضلا عن التفاعل الطبيعى الذى يقوم على فصلهما) • وكلا المجالين ، يعتبران فى حالة تطور تجارى •

أوكسوستات AUXOSTAT

الاكسوستات ، هو عبارة عن جهاز كيموستات يتغير فيه معدل التخفيف • والكيموستات عبارة عن وعاء استنباتى مغلق ، تتم بداخله اضافة وسط جديد باستمرار ، وتتم أيضا ازالة وسط قديم مع الكائنات العضوية بصفة مستمرة ، وله معدل ثابت من التخفيف ، وهو المعدل الذى تضاف من خلاله مادة جديدة ، وتزال مادة قديمة • وهذا المعدل هو الذى يحدد سرعة نمو الكائن العضوى داخل الكيموستات • وبالنسبة للاكسوستات ، فان المعدل الذى يتم عنده اضافة مادة قديمة ، يتحدد من خلال بعض سمات المستنبت • وعلى سبيل المثال ، فانه يمكن قياس كمية البكتيريا ، بواسطة تغييم (Turbidity) المستنبت ، ويجرى ضبط كمية المادة المضافة حتى يظل مقدار التعكر ثابتا •

وبطريقة أخرى اذا أنقصت البكتيريا الأس الهيدروجينى للمستنبت أثناء نموها (كما تفعل البكتيريا ذلك دائما) ، فان الاس الهيدروجينى قد يستخدم فى ضبط معدل التخفيف • وتسمى الطريقة الأولى التربيوستات، بينما تسمى الأخيرة أكسوستات الأس الهيدروجينى •

وتتميز الأكسوستات فى أنه يمكن الحصول على أقصى معدل نمو أو انتاج ، بطريقة أكثر سهولة عن المغدل الذى نحصل عليه باستخدام

الكيموستات ٠ واذا كان معدل التخفيف ليس مرتفعا بدرجة كافية فى الكيموستات ، فان المستنبت سوف ينمو بأقل من معدل النمو الأقصى ٠ واذا كان معدل التخفيف عاليا جدا ، فان الكائنـات العضوية لن تكون قادرة على الاستمرار عند اضافة وسط جديد ولذا فانها سوف تتخفف حتى النهـاية ــ وسوف تصل الى نتيجة أن الكيموستات سيصبح فارغا ٠ ويمكن ضبط الاكسوستات ، حتى يستمر أتوماتيكيا مع نمو البكتيريا ، وبذا يرفع معدل النمو ٠ وعند هذا المعدل المرتفع من النمو ، فان البكتيريا التى تستطيع أن تنمو بسرعة ، يتم اختيارها عن الأخرى التى تنمو ببطء ٠ وبهذا فان الاختيار ، يؤثر على البكتيريا ، من حيث اختيار الأنواع سريعة النمو من البكتيريا ٠ وتبعا للاستعمال الذى يستغل من أجله الاكسوستات، فانه يصبح شيئا سيئا أو حسنا ٠

وفى الواقع العملى ، فان أجهزة التخمير الصناعية الكبيرة المستمرة تعتبر من نوع الاكسوستات ، فضلا عن الكيموستات ، حيث ان لها العديد من ضوابط التغذية العكسية ، التى تمكن المشغل من ضبط المواد التى يستقبلها جهاز التخمير أثناء تشغيله ٠

B

ملتهم البكتيريا BACTREIOPHAGE

ملتهم البكتيريا ، هو فيروس يهاجم البكتيريا . وقد تم استخدامه على نطاق واسع فى أبحاث استنساخ ال د ن أ ، حيث تشكل قواعد الجزيئات المتجهة المناسبة . وملتهم البكتيريا (أو الملتهم) المستخدم كثيرا فى الأبحاث ، يشتق من آكلتين شريرتين ، تسميان م ١٣ ، ولمبادا .

وتستخدم الآكلات لمبادا فى استنساخ قطع كبيرة من (د ن أ) أو (ر ن أ) . وتسبب هذه الآكلات انحلالا للخلايا عندما تتكاثر ، عن طريق تفجير الخلايا العائلة لها . واذا نثرت بعض الآكلات ، فوق كتلة من الخلايا البكتيرية ، فانها تحدث ثقبا فى الخلايا التى تهاجمها ، وتطلق المزيد من الآكلات ، والتى بدورها تحدث ثقبا فى الخلايا المجاورة . وتطلق آكلات أخرى وهكذا . ويكون نمو هذه الآكلات فى الطبق البكترولوجى ، فى منطقة صغيرة — فوق صفيحة معدنية — حيث تستقر عليها الآكلات الأصلية . بينما يصل حجم هذه الآكلات فى المستنبت السائل الى كتلة ضخمة من الجزئيات تصل كثافتها الى ١٠^١٤ فى اللتر فى بعض الحالات . وكل من الصفائح والمستنبت الحجمى ، تعتبر مصادر مفيدة للحصول على كميات كبيرة من آكلات البكتيريا د ن أ ، لأغراض التحليل . وقد طورت بعض متجهات لامبادا ، التى تعتبر متجهات تعبير .

والمتجه الرئيسى الآخر من الآكلات البكتيرية ، هو نظام م ١٣ . وتستطيع هذه الآكلة ان تنمو داخل البكتير كبلازميد ، وعلى ذلك فانها لاتدمر الخلية التى تصيبها ، لكنها تجعلها تصنع آكلات جديدة باستمرار . انها أحد أنواع د ن أ الآكل ذى الخيط الواحد ، وتستخدم من أجل طريقة ال sanger لتسلسل د ن أ المنزوع الأكسجين (والتى تحتاج د ن أ ذا خيط واحد ، كمادة بادئة) . وقد قام ميسينج بتطوير سلاسل شهيرة من متجهات م ١٣ من أجل استنساخ قطع من ال (د ن أ) ، داخل م ١٣ من أجل التسلسل .

وينمو كل من هاتين الآكلتين على البكتيريا أ ٠ كولاى كبكتير عائل ٠ والعديد من الآكلات الأخرى ، والتى من أ ٠ كولاى والبكتيريا الأخرى ، يتم استخدامها فى العديد من التطبيقات البحثية المتخصصة ٠

الفيروسات العصوية BACULOVIRUS

الفيروسات العصوية ، هى طائفة من الفيروسات الحشرية ، التى استخدمت فى صنع متجهات استنساخ الـ (د ن أ) التعبير الجينى داخل الخلايا سليمة التنوى ٠ واشتق نظام المتجه من صورة فيروس كاليفورنيا النووى ذى التركيبات السطحية ، لكى يتمكن علماء التقنية الحيوية من صنع كميات كبيرة من البروتينات ، من جينات مستنسخة داخل خلايا الحشرات (والخلايا المستخدمة عادة هى سلالة خلية مشتقة من حشد من الديدان المتساقطة) ٠ والفيروسات العضوية لها جين يعبر عنه فى مرحلة متأخرة خلال دورة عدواها ، فى مستويات عالية جدا ، الذى يملأ نواة الخلية بالعديد من الأجسام الثانوية ، الممتلئة بالبروتين ، والتى لاتعتبر ضرورية لانتاج المزيد من الفيروسات ، لكنها ضرورية من أجل انتشار الفيروس فى البرية ٠ وفى حالة نظام الاستنساخ المتجه ، فان هذا الجين ، يستبدل بالجين الذى يرغب عالم التقنية الحيوية فى تعبيره ٠

ويصل انتاج البروتين الى ٥٠٪ من محتوى بروتين الخلية ، والعديد من البروتينات يمكن أن تصنع فى الحال ، وبذلك يمكن صنع العديد من الانزيمات (من حيث المبدأ) عن طريق هذا النظام ٠ ويعتبر هذا النظام لبست له فوائد كثيرا اذا ما قورن مثل نظم التعبير الجينى الفطرية أو البكتيرية ، حيث يعتبر نمو الخلايا المستنسخة من الكائنات العضوية متعددة الخلايا (مثل الحشرات) ، أصعب من نمو الفطريات ٠ ان قوة نظام الفيروس العضوى ، ترجع الى اعتباره نظاما عبقريا للتعبير الحيوانى ، حيث ينتج البروتينات التى تعتبر جليكوسيدية مثل البروتينات الموجودة فى الحيوانات ، وهذا بالاتحاد مع نظم التعبير العالية نسبيا ، قد يجعل من هذا اختيارا جذابا للبروتينات ، التى تستخدم من أجل العقاقير الحيوية ٠ بالاضافة الى ذلك ، فان الفيروسات العصوية ، ليست بالفيروسات المعدية ، أو الممرضة للفقاريات ٠

والفيروس العصوى (د ن أ) يعتبر كبير الحجم (100-150 Kb) ، وعلى ذلك لا تصلح طرق ال د ن أ المعالج فى هندسته وراثيا • وبدلا من ذلك يتم معالجته عن طريق البلازميدات المحتوية على الجين المرغوب ، مع الفيروس فى أنابيب الاختبار ، خلال عملية التأشيب المثلية •

والجديد فى استخدامات نظم الفيروسات العضوية ، هو المبيدات الحشرية الفيروسية • اذ يتم ادخال الجين فى الفيروس الذى يعتبر مهلكا للحشرة (مثل جين الذيفان الداخلى المستخرج من (B. thuringiensi.) ، ولكنه لا يؤثر على الخلايا الفيروسية المعزولة • ويستخدم هذا بعد ذلك فى انتاج الفيروس المعدى ، الذى يستطيع (من حيث المبدأ) أن يصيب الحشرات ويبيدها • الا أنه توجد بعض المشاكل الفنية فى هذا السبيل (مثل ، ما اذا كان الفيروس لا يزال معديا فى الكائن العضوى الحقيقى) ، بالاضافة الى المشاكل التنظيمية •

الــــربـاط BINDING

يعتبر جزء كبير من نشاط الكيمياء الحيوية والبيولوجيا الجزيئية هو رباط جزيئيات ببعضها البعض • ويرجع ارتباط الجزيئات ببعضها البعض ، نتيجة للطبيعة الكيميائية والشكل لأجزاء أسطحها الذى يعنى أن هذه الجزيئات تكون نموذجا متكاملا مشتركا : وأدق تعبير يمكن أن يطلق على هذا التكامل هو علاقة القفل بالمفتاح (أى أن القفل لا يفتحه الا مفتاح واحد فقط) واستخدمت هذه العلاقة كثيرا فى وصف كيفية مواءمة الانزيمات مع ركائزها • وهناك حقيقة قاطعة فى البيولوجيا وهى ان العديد من الجزيئيات البيولوجية ، ترتبط بشدة وبطريقة خاصة بالجزيئيات الأخرى ـ الانزيمات مع ركائزها ، الأجسام المضادة مع موروثاتها المضادة، جدائل ال (د ن أ) مع الجدائل المكملة لها وهكذا • هذا الرباط ، يعتبر رباطا تلقائيا تماما • ويعتمد على الطبيعة الكيميائية لهذه الجزيئيات •

ويمكن تمييز الرباط بثابت الربــاط ، أو ثابت الاتحاد (Ka) ، أو عكسه ثابت الانفصال (Kd) ، واذا ارتبط جزىء (١) مع جزىء (٢) لتكوين مركب فى علاقة رياضية ، فان :

$$\text{ثابت الاتحاد } (ka) = \frac{[\text{المركب}]}{[\text{الجزىء ـ ١}] \times [\text{الجزىء ـ ٢}]}$$

ثابت الانفصال (kd) = [الجزيء ـ ١] × [الجزيء ـ ٢]
[المركب]

حيث ان هذا (المركب أيا كان) هو تركيز هذا (المركب) :

وعند أي تركيز معطى للجزيء ـ (١) والجزيء ـ (٢) ، سواء أكان ثابتة (Ka) كبيرا ، أم كان الثابت المعكوس (Kd) صغيرا ، كلما حصلنا على تركيز أكبر من المركب ، وبالتالى قدر أقل من الجزيء (١) والجزيء (٢) الحر . وبصفة عامة فى مجال التقنية الحيوية عندما يتحدث أحد عن (ka) أو (kd) فانه يقصد بذلك رباطا محكما، وعلى ذلك كلما كان (ka) كبيرا وكلما كان (ka) صغيرا يكون أفضل . والأجسام المضادة بصفة عامة لها معامل (ka) بين ٧١٠ (رباط ضعيف) ، و ١٨١٠ (رباط قوي) . والهرمونات التى ترتبط بالمستقبلات تتراوح فيها القيم من (ka) من ٤١٠ الى ٨١٠ .

والبروتينات مثل السيتوكينات أو عوامل النمو ، تستطيع أن ترتبط مع مستقبلاتها بطريقة قوية بمعامل (ka) يتراوح بين ١٠١٠ الى ١٢١٠ ، وقد حقق الاستربتافيدين الرقم الأعلى فى الرباط بين جزيئاته ، وهو البروتين الذى يربط البيوتين (انظر البيوتين ص : ٨٤) حيث تصل قيمة (ka) للبيوتين ـ استربتافيدين الى حوالى ١٦١٠ ، وهو ذلك الرباط الكافى للاستربتافيدين الذى يمكنه من امتصاص ٣ ميكرو جرام من البيوتين ، من حظيرة طائرات صغيرة مليئة بالماء .

التراكم الحيوى BIOACCUMULATION

يعد التراكم الحيوى ، هو تراكما للمواد التى لا تعتبر مكونات حساسة من كائن عضوى ، ويقوم هذا الكائن العضوى بتصنيفها ؛ وينسب هذا المصطلح عادة الى تراكم المعدن . حيث ان العديد من الكائنات العضوية ـ النباتات ، الفطريات ، الفرطيسات ، البكتيريا ـ تساعد على تراكم المعادن ، عندما تنمو فوق محلول من هذه المعادن . ويعتبر هذا التراكم أحيانا جزءا من آلية دفاعها ضد التأثير السمى لهذه المعادن . وأحيانا يكون هذا التراكم بسبب التأثيرات الجانبية لكيميائية جدران الخلية .

وفى حالات قليلة ، يعتبر هذا التراكم الحيوى مهما من الناحية الاقتصادية ، اذ يعتبر جزءا من الدورة الميكروبية التعدينية . وباستخدام

عملية الامتصاص هذه ، فان المعادن الموجودة بتركيزات قليلة فى الماء ، يمكن أن تتراكم على جدر خلايا الكائنات الحية ، ومن ثم يمكن جمعها . ويعتبر موضوع التراكم الحيوى واستخدام البكتريا فى ازالة المعادن السمية من الماء الآسن ، كأحد خطوات عمليات التنقية (المعالجة الحيوية)، موضوعا من الموضوعات وثيقة الصلة .

انظر موضوع الامتصاص الحيوى ص : ٨٢ ، موضوع التعدين الحيوى ص : ٢٦٠ .

الاختبار الحيوى BIOASSAY

الاختبار الحيوى ، هو طريقة لقياس شىء ما ، يكون العامل الرئيسى فيه بعض العناصر البيولوجية . ويستعمل عادة كطريقة لقياس تركيز مادة كيميائية ، برغم ذلك يمكن استخدام الاختبارات الحيوية فى قياس المجالات المغناطيسية (باستخدام الحمام الزاجل ، أو البكتيريا المغناطيسية) ، التأين الاشعاعى (قياس التغير الاحيائى) ، أو بعض التأثيرات الفيزيائية الأخرى أيضا .

وقد استخدم العديد من الاختبارات الحيوية استخداما تقليديا ـ الكنارى المشهور فى منجم الفحم ، كان اختبارا حيويا لقياس الغازات السامة ، وعلى أساس أن الكنارى يعتبر عنصرا بيولوجيا . وقد استخدمت الحيوانات بطرق مكثفة فى الأبحاث الدوائية ، كاختبارات حيوية للنشاط العقاقيرى للأدوية . ومع ذلك فانه لا يزال يجرى تطوير اختبارات حيوية جديدة عن طريق الخلايا البكتيرية أو الحيوانية أو النباتية ، حيث يكون من الأسهل التعامل مع هذه الخلايا عن الحيوانات أو النباتات بشكل كامل ، ومن أجل رخص صناعتها وحفظها . وعلى ذلك فان الاختبارات الحيوية البكتيرية من أجل BOD (المطلب الأكسجينى البيولوجى) (*) والسموم بصفة عامة ، يتم استخدامها فى تنقية الماء . وفى هذه الحالة يتم خلط البكتيريا مع عينة من الماء ، ويقيس الجهاز قدرتها على التأيض (ومن ثم تستنفد الأكسجين وتنتج ثانى أكسيد الكربون ، أو فى حالة واحدة تشع الضوء) . والعديد من السيتوكينات وعوامل

(★) انظر المطلب الاكسيجينى البيولوجى فى ملحق الكتاب .

النمو الأخرى التى ينتجها علماء التقنية حاليا، باستخدام طرق ال (د ن أ) المعـالج ، قد تم تحديدهـا أسـاسا باسـتخدام الاختبارات الحيوية ، واستخدمت فيها الخلايا الثديية لكشف الكميات الطفيفة من المركبات المعنية خلال التأثيرات الفعالة على سلوك الخلايا ٠

وعـلى الحـد الفاصـل بين الاختبـارات الحيـوية والاختبـارات الكيميائية ، توجد الاختبارات المناعية والاختبارات الانزيمية ٠وتستخدم هذه الاختبارات البروتينات ، التى تصنع من نظام بيولوجى ، بطرق قيـاس مختلفة تماما عن طريق القياس الكيميائية ٠

ولم تعد الاختبارات الحيوية مناسبة للاستخدام أكثر من أى تفاعل كيميائى آخر ، ولذا فانه يجرى تحويلها الى أجهزة احساس حيوية ٠

انظر أجهزة الحساس الحيوى للخلية المتجمدة ص : ٢٢٨ ٠

التحـــول الحيـوى BIOCONVERSION

التحول الحيوى ، هو تحول أحد العناصر الكيميائية الى عنصر آخر عن طريق الكائنات العضوية الحية ، فى مقابل تحولها عن طريق الانزيمات (والذى يعتبر انتقالا حيويا) أو عمليـات كيميائيـة ٠ والمرادفات لهذا المصطلح هى التحولات البيولوجية أو التحولات الميكروبية ٠ وقد استخدم التحول الحيوى لفترة طويلة من أجل صنع مواد كيميائية مثل الكحول (الذى يصنع من السكر) ، وفى الآونة الأخيرة من أجل صنع الافيدرين ٠ الا أن التحول الحيوى لم يصبح أمرا شائعا الا بعد الحرب العالمية الثانية ٠

وفوائد التحول الحيوى لاتقل أهمية عن الانتقال الحيوى ـ وخصوصا تخصصها الدقيق وقدرتها على العمل فى ظروف معتدلة ٠ الا أن التحول الحيوى له العديد من الخصائص المختلفة ، والتى من بينها أن التحولات الحيوية يمكن أن تشتمل على العديد من الخطوات الكيميائية ٠ وقد يشتمل التحول الحيوى أيضا على الانزيمات ، التى تعتبر غير مستقرة تماما ، لأن الخلية تعيد صنعها كلما آلت الى التحلل ٠

ومشـكلة التحول الحيوى ، تكمن فى أن معظـم البكتيريا ، اما أن تحول المواد الكيميائية بطريقـة غير فعـالة ، وفى هذه الحالة لا يستطيع

عالم التقنية الحيوية الاستفادة منها • أو تحول المواد الكيميائية بطريقة فعالة الى عدد وفير من البكتيريا والتى تعتبر أيضا عديمة النفع • على ذلك ، فلكى نقوم بعملية تحول حيوى فعالة ، فانه يجب تحسين السلالة البكتيرية، بحيث تحول الركيزة الى منتج فعـال ، وبشرط ألا يتحول المنتج الى شيء آخـــر • ويعتبر هذا هدفا من الأهداف التى يصعب تحقيقها ويفوق فى الصعوبة عمليـات المعالجة الحيـوية أو تحول الكتلة الحيـوية ، وأكثر صعوبة من عمليات التعدين الميكروبى •

وقد تمت دراسة عدد من التحولات الحيوية ، ويستغل البعض منها تجاريـا • والاســتخدام التجارى الرئيسى ، هو تصنيع الستيرويدات • وجزيء الاسترويد الأساسى (*) ، الذى غالبا ما يتم عزله عن النباتات ، هو فى حد ذاته جزيء معقد جدا ، وليس هو ذلك الجزيء الذى يسهل تعديله بالوسائل الكيميائية العادية لانتاج جزيئيات ذات مواصفات خاصة للاستخدام الدوائى • وبرغم ذلك فانه يمكن استخدام عـدد متنوع من التحولات الحيوية التى تهاجم أجزاء معينة من الجزيء • ويعتبر التحول الحيوى على وجه الخصوص ، مفيدا فى احداث تغيرات كيميائية فى نقاط جوهرية من الجزيئيات الكبيرة المعقدة مثل الاسترويدات • وفى حالات عديدة ، يستخدم التحول الحيوى مع الكيمياء العضوية التقليدية ، من أجل اتمام تركيب معقد •

الاستخدامات الأخرى هى التعدين الميكروبى والعـلاج الحيوى ، تحلل المركبات التى يكون من الصعب التعامل معها كيميائيـا • والرتبة الرئيسية لهذه المركبات هى الهيدروكربونات الموجودة فى البترول ، والتى يبحث التحول الحيوى فى تحويلها الى كحوليات وألدهايدات متفاعلة • ويمكن أن يتم هذا كيميائيا ، لكنه يتطلب ظروفا قصوى وحافزات معدنية ، وينتج عادة فى خليط مركب من المنتجات • ويتم التحول الحيوى ، فى ظروف أكثر اعتدالا ، وينتج أساسا منتجا واحدا •

ونظم الأكسدة البكتيرية التى تحول الهيدروكربونات الى كحوليات ، ألدهايدات أو أحماض،معروفة فى العديد من البكتيريا مثل (Pseudomonas oleovorans) • وقد كان هذا البكتير الزراعى موضوع البحث فى العديد من الأبحاث ، لجعله فعالا من الناحية الصناعية • وتحتوى أنواع (Pseudomonas) ، على أنواع مختلفة من البلازميدات ، والتى تسمح بتحليل العديد من الكيماويات العضوية ، وبذلك يمكن استخدامها فى عمليـات التحول الحيوى •

(*) انظر الأسترويد فى ملحق الكتاب •

التحول الحيوى الحفزى فى المذيبــات العضــوية

BIOCONVERSION IN ORGANIC SOLVENTS

التفاعلات الكيميائية العديدة ، التى يتم اجراؤها من أجل التحول الحيوى أو الانتقال الحيوى ، تجرى بالطرق التقليدية عن طريق المذيبات العضوية ، وليس الماء ، وذلك لسببين : اما لان الكواشف لا تذوب فى الماء ، أو لان الماء يسبب تفــاعلات ثــانوية غير مرغوب فيها • ويمكن استخدام الانزيمــات أيضــــا فى المذيبــات العضــوية ، لكنه يوجد اهتمام متزايد لاستخدام البكتيريا ، فى المذيبات بدلا من الماء •

ويمكن اجراء بعض التحولات الحيوية البكتيرية ، فى أوجه متنوعة ، لأن البكتير يعتبر من الصلابة ، بحيث يظــل حيــــا حتى آخر قطرة من المذيب • ومن مميزات هذه الطريقة هو أن عــددا كبــيرا من الانزيمات ، أو من الانزيمات غير المستقرة تماما ، والتى لا تستطيع أن تقاوم الحياة فى المفاعل الحيوى ، يمكن استخدامها من أجل التحول الحيوى • ومن عيوبها أن البكتير ، يجب الابقاء عليه حيــــا ، وتقوم البكتيريا بانتاج كل أنواع الايضيات الأخرى ، غير النوع الذى تبحث عنه •

انظر أيضا حفز الطور العضوى ص : ٢٩٢ •

مستحضرات التجميل الحيوية

BIOCOSMETICS

مستحضرات التجمــيل الحيوية ، هى مســتحضر التجمــيل الذى يضاف اليه مكون أو نشــاط أو يكون أساســـه مبنيا على خبرة التقنية الحيوية (فضلا عن الخبرة المكتسبة من صناعة التجميل أو خدع التسويق) • وطالما أن أى مستحضر تجميــل ، يكون له تأثير فسيولوجى فعـــال على البشرة ، فانه يصنف كعقار ، ومن ثم فانه يجب أن يمــر بكل اختبارات اثبات الفاعلية والأمان ، التى يمر بها الدواء •

وتنقسم مستحضرات التجميل الى ثلاثة مجالات : المواد الحيوية ، المكونات ذاته الأســاس البيولوجى ، والمنتجات المقبولة منطقيا من وجهة النظر الطبية • وتشتمل الرتبة الأخيرة على المنتجات المثيرة للحســاسية

والعوامل التى توقف تأثير الأشعة فوق البنفسجية ، والتى يكون سلوكها مدعما بالأبحاث الطبية ، ولكنها ليست فى حد ذاتها منتجات تقنى حيوية. وهى تشتمل أيضا على المستضحرات ذات الأساس الدهنى ، والتى قد تكون أو لا تكون ذات تأثيرات كما تعلن به فى دعايتها للمنتج ، لكن وجودها تحت مسمى التقنية الحيوية قد أعطى لها سمعة تسويقية طيبة .

والمواد الحيوية المستخدمة فى مستحضرات التجميل ، تشتمل على استخدام الكولاجين (مادة بروتينية موجودة فى النسيج الضام) والكولاجين المتحلل بالماء ، وسلسلة كبيرة من الدهنيات المستخدمة كملطفات (والتى تحتوى على الليبوسات ، والتى ادعى أن لها تأثيرات فعالة على البشرة) ، والنكتين الليفيني ، وحمض الزجاج البولى . هذه المواد وخصوصا النوع الأخير ، تعتبر عوامل حافظة للماء ، وتستخدم من أجل حماية البشرة من الجفاف والتجعد . والدهنيات مثل حمض جاما — لينولنيك ، لها أيضا تأثيرات مضادة للالتهاب فى بعض الحالات .

وتشتمل المكونات البيولوجية على البيوتين ، والديكسترانات الحلقية، الشيفنجوزين ، وسلسلة من الأصباغ . وتعتبر جميعا منتجات طبيعية ، أى يدخل فى صنعها كائن عضوى حى فضلا عن التخليق الكيميائى ، وعلى ذلك يجرى انتاجها ضمن التقنية الحيوية : الا أن رجال الطب لا يزالون يثيرون جدلا حول تأثيرها الفعلى .

المــواد القابلة للانحــلال عضــويا

BIODEGRADABLE MATERIALS

سبق علماء التقنيــة الحيــوية ، عــربة الموسيقا « الخضراء » بعــد سنوات عندما بدءوا فى تطوير المواد القابلة للانحلال عضويا . وتنــدرج هذه الجهود أساسا فى ثلاثة مجالات :

١ — تطــوير الكائنات العضــوية التى تحلل المواد الطبيعيــة ، وخصوصا اللدائن (انظر العلاج الحيوى ص : ٧٨) .

٢ — تطــوير المواد المركبة : معظم المواد اللدائنية القابلة للانحلال عضويا ، هى مواد مركبة من لدائن مخلوطة بمادة عضوية قابلة للانحلال مثل النشا ، التى تتحلل عندما تهضم بكتيريا التربة النشا ، تاركة خلفها حبيبات صغيرة من اللدائن . وهناك جدل قائم فيما اذا كان هذا مجرد

نوع من التحسين ، وخصوصا أن هذه المواد تعتبر أكثر ضعفا من اللدائن السليمة ، ومن ثم فانك تحتاج الى المزيد منهـا ، لكى تصـنع القنينات والحاويات بالمتانة المطلوبة ٠

٢ ـ البوليمرات الحيوية : تنتج معظم الكائنات الحية البوليمرات لصنع جدران الخلايا ، أو المواد الانشائية الأخرى ٠ وتستخدم بعض من هذه البوليمرات لصنع أشياء معينة : وبالرغم من أن معظم هذه الأشياء يلحقها البلل بسرعة ، وتميل الى التحلل اذا تركت فترة فى المطر ٠ الا أن هنـاك استثناءات قليلة ٠ ومن أهم المواد التى تم تطـويرها هى متعدد الهيدروكسيبوتيرات ، التى طورتها ICI ومتعدد الكابرولاكتون ٠ وكل من هاتين المادتين يمكن تشكيلهما مثل اللدائن الطبيعية ، وتعتبر مقاومة وغير منفذة للماء ٠ الا أن تركيبها قد يعتريه التحلل ببطء بفعل البكتيريا ، ولذا فانه بعد فترة قد تمتد من شهور الى سنوات ، تحلل تماما ٠ والمشكلة الوحيدة الباقية ، هى ماذا يمكن صنعه منها ٠ (وعلى سبيل الايضاح ، فقد صنعت ICI مقابض للتابوت قابلة تماما للتحلل العضوى ـ بالرغم من أن هذه الصناعة لن تغير كثيرا من الميزانية المنصرفة فى العالم الغربى بشكل ملموس) ٠ ويتم انتاج مئات الأطنان من مادة البوليهيدروكسيبوتيرات سنويا ٠ ويخصص قدر كبير منهـا لسلسلة من الاستخدامات ، عن طريق خلطها بكميات صغيرة من حمض البوليهايروفاليرك ، وهو من البوليمرات الأخرى القابلة للانحلال عضويا ٠

ومن أحد المواد البوليمرية القوية ، المرنة ، المقاومة للماء ، والقابلة للانحلال عضويا ، ولايجرى الحديث عنها ، الأخشاب ٠ وهناك قدر كبير من نشاط التقنيـة الحيـوية النباتية موجه أساسا للأشجار ، ويعمل علماء التقنية الحيوية بالفعل على هندسة الأشجار وراثيا ٠

انظـــر ص : ٢١ ٠

أجروباكتيريم تيوم فاسينز ٠

التنـــوع الحيـــوى BIODIVERSITY

التنوع الحيوى ، هو تنوع الحياة بصفة عامة ٠ لكن هذا المصطلح يحتوى على تضمينات فى صناعة التقنية الحيوية ٠

والتنوع الحيوى ، يعتبر فى حد ذاته شـيئا مفيدا ٠ فاذا زرعت

احدى الدول (على سبيل المثال) نوعا واحدا من المحاصيل ، فان الجينات الممرضة تستطيع القضاء على محصولها بأكمله من الحقول · وقد حدث ذلك فى موجة الوبائيات ، لمحصول القمح فى الولايات المتحدة فى فترة الستينات · ومن ثم فان زراعة أكثر من محصول واحد ، أو (cultivar) يعتبر حماية للمحاصيل ضد الوبائيات ·

ويطبق التنوع الحيوى على نطاق أوسع ، حيث تختبر المدى الواسع من النباتات (والحيوانات ، برغم أنها تعتبر أقل أهمية من وجهة نظر التقنية الحيوية) المنزرعة حاليا · والتى قد يجنى العديد منها أشياء مفيدة للانسان ــ عقارا جديدا ، مادة غذائية جديدة ، مادة جديدة · واذا تركت النباتات للجفاف (ومعظم الأنواع النبـاتية المنزرعة فى المناطـق الاستوائية ، واقعة الآن تحت تهديد حقيـقى) ، فان هذا المجهود سوف يضيع الى الأبد ·

ودور التقنية الحيوية فى هذا المجال ، هو سلاح ذو حدين · فاذا استنبط التقنيون ، نوعا جديدا من القمح المدهش ، فان هذا المحصول سيزرع بدلا من بقية التركيبات المحصولية ، وسينتهى الحال بالقمح العالمى المنزرع ، الى محصول وحيد ــ ومن ثم فسوف ينكمش التنوع الحيوى · ومن ناحية أخرى ، فان طرق التقنية الحيوية ، هى أنه اذا استطعت تحويل احدى الحبوب بواسطة جين ، فانك تستطيع أن تحول المزيد ، وعلى ذلك تستطيع التقنية الحيوية أن تزيد بالفعل من التنوع الحيوي ، بزيادة عدد المحاصيل ، التى يتم ادخال الجينات المرغوبة اليها · وقد دار جدل حول « الثورة الخضراء » والتقنية الحيوية بشأن النجاح الذى حققته ، حيث جعلت الفلاحين ، فى منأى عن المغامرة ، بزراعة محصول واحد ، الذين يكون من المحاصـــيل الانتاجيـــة المهمة ، وبالفعــل فان العديد مــن الفلاحين فى أوربا ، قد حصلوا على أموال من أجل ترك الأرض بدون زراعة موسما كاملا بغرض تقليل الانتـــاج ، ومن ثم يكون تحت ضغط زراعة أنــواع مختلفة من المحاصيل ·

وفى اقليم الغابـات المطرة فان قضية علماء التقنية تعتبر أقــل صخبا ، اذ أن احدى التقنيات الرئيسية فى التقنية الحيوية النباتية ، هى الاستنساخ النباتى ، التخزين ، والتكاثر الدقيق ، تستغل فى تخزين وتكاثر الأنواع النادرة ، أو المحفوفة بالمخاطر ·

الأخلاق الحيوية ، هى أحد فروع علم الأخلاقيات ، الفلسفة والتفسير الاجتماعى الذى يتعامل مع علوم الحياة ، وتأثيراتها الفعلية على المجتمع • ومن أهدافه البعيدة أنه قد يثير قضية تؤدى الى تركيز الانتباه على المشاكل التى تتطلب الحـــل • وفى الجانب الآخر ، فان هذه القضية قد تصـــبح قضية ذات رنين عال ، بين المدارس الفكرية المعـادية للتقنية الحيوية ، وبين تلك المناصرة لها • والمشروع الأمريكى للمادة الوراثية البشرية ، قد خصص حوالى ٣٪ من ميزانيته ، لكى يأخذ فى اعتباره المسائل الأخلاقية • وقد استخدمت المؤسسات الجينية الطبية والعقاقيرية الخبراء الأخلاقيين لعدد من الســـنوات ومن ثم تولى صـــناعة وتنظيمات التقنية الحيوية ، اهتماما عظيما لموضوع الأخلاقيات •

والأخلاق الحيوية ليست محصورة فى معناها الدقيق على الأخلاقيات الكلاسيكية ، لكنها تمتد الى السياسة الاجتماعية وحتى السياسات العامة • والقوانين ذات الاهتمام اليومى ، التى من شأنها أن تشجع التقنية الحيوية على دورها الايجابى فى المجتمع أو الاعتراض على عمل من شأنه الاضرار بالصالح العام • وتشتمل هذه القوانين على :

١ ــ شرعية عمل موديلات حيوانية ، من أجـــل الأمراض البشرية (وعلى سبيل المثال نماذج الجينات العابرة للسرطان) •

٢ ــ استعمال أو اســاءة استعمال المعلومات الخاصة بالتركيبات الجينية البشرية •

٣ ــ مشكلة تنــاوب اختبــار التــأثيرات الجانبية للعقاقير الفعالة الجديدة ، مع الحاجة الى الحصــول على مرضى يستفيدون منهــا بأسرع ما يمكن •

٤ ــ الاشتراطات التى بموجبها يتم التصريـــح بتداول الكائنــات العضوية المعالجة لكى تخرج الى العالم •

٥ ــ دور التقنية الحيوية ، فى مجال أبحاث الجنينية والأجنة •

٦ ــ المبررات لاستنباط أشكال الحياة •

وقدم المختصون بدراسة الأخلاقيــات ، عددا من الموضوعات العامة من بين القضايا التى يجب أن تكون مشمولة فى قوانين التقنية الحيوية •

ومن أكثر الموضوعات الجدلية التى أثيرت هو موضوع (معامل السماحية) • والموضوعات الأخرى تتطلب الحاجة الى قدرة الأفراد فى تحديد مصيرهم ، الحاجة الى حماية الأشياء سريعة التأثر من هؤلاء مجردى الضمير ، وهكذا ، بالنسبة للموضاعات الأخرى من القضايا الأخلاقية •

وهناك أيضا اتجاه قوى لدى الرأى العام بالنسبة الى موضوع الأخلاقيات ، على الرغم من ان السبب فى شعور الناس باتجاه خاص نحو التقنية لم يختبر بشكل واضح بعد •

انظر أيضا المعلومات الوراثية ص : ١٩٦ •

النشوء الأسطورى رقم : ٢٧٧ •

برنامج بروتوكول العلاج رقم : ٣٩٣ •

معامل السماحية رقم : ٤١٥ •

الغشاء الحيوى BIOFILM

الغشاء الحيوى ، هو طبقة من الكائنات العضوية الدقيقة تنمو فوق سطح على فرشة من مادة بوليمرية ، وهى المادة التى صنعتها الكائنات العضوية بنفسها • وتميل الأغشية الحيوية الى التكون أينما وجدت البكتيريا سطحا تنمو فوقه ، بحيث يتوفر لها وسط مناسب ومورد من البكتيريا • وعلى ذلك تنشأ الأغشية الحيوية فى أماكن متنوعة مثل أجهزة السباكة المنزلية ، أماكن أبراج التبريد بمحطات القوى الكهربائية ، معالجة المخلفات الآدمية ، وفى الأسنان • ٥

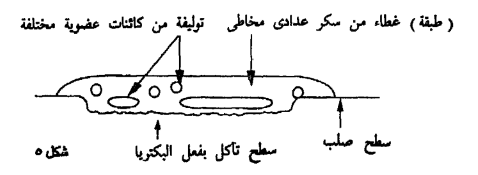
وتلتصق البكتيريا بالأسطح بمركب من الصدأ والغراء • ونادرا ما تكون الأغشية البكتيرية نوعا واحدا من الكائنات العضوية ــ ولكنها مجتمعات قائمة (أو مجموعات من المجتمعات) من الكائنات العضوية المختلفة • البعض منها يحدث الصدأ بالأسطح • وتسمى هذه العملية

بالصدأ الحيوى ، والتى تستمر الى أن تترك السطح أكثر خشونة ، وأكثر لزوجة كيميائيا : وتقوم أنواع أخرى من البكتيريا بتخليق شبكات مكثفة من بوليمرات المخاط الأحادى السكرى لكى تلصق نفسها وأى بكتيريا أخرى قريبة الى السطح ، والأغشية الناتجة يعتبر من الصعب جدا اقتحامها • بالاضافة الى أنها تقوم أيضا بزيادة خشونة السطح (وبذلك تزداد الحاجة الى قدر أكبر من الضغط داخل المواسير) ، وتقوم بسد المسام التى يأتى منها الأكسجين من خلال الأغشية •

ويطلق على عملية تغطية الأسطح بهذه الطريقة (العفن الحيوى) • وتعتبر من المشاكل الخطيرة حيث يدور السائل فى حلقة مغلقة من شبكة المواسير (وحينما تقوم أى بكتيريا بمسح الغشاء ، تسنح لها الفرصة للالتصاق فى مرات أخرى) ، أو عندما تتعرض أغشية الترشيح للبكتيريا •

وعلى عكس العفن العادى للأغشية ، المتكون بواسطة الأجسام الصلبة ، أو الجزيئيات الكبيرة ، يعتبر العفن الحيوى عملية نشطة ، فانه بمجرد أن تجرى مجراها ، فانه من الصعب عكسها بواسطة الترشيح المستعرض أو عكس التيار خلال الغشاء • ويستطيع الصدأ الحيوى أيضا أن يحلل الغشاء ، ويجعله منفذا • ومن ثم فان هناك أهمية كبيرة فى استخدام المبيدات العضوية (فى كل من السائل والأغشية المتغلغلة داخل السطح) لايقاف تكون الغشاء الحيوى •

انظر الرسم شكل ٥ •



ويستطيع التعفن الحيوى والصدأ الحيوى التأثير على كل المواد المعروفة • وقد قدر (بوب تالنت) من شركة ديوبونت ان حوالى ٥٠٪ من جميع الصدأ المعدنى العالمى ، يكون سببه الصدأ الحيوى •

وبالرغم من ذلك يمكن استخدام الأغشية الحيوية – تستخدم بعض الحساسات العضوية ، غشاء من الخلايا ، لكى تكتشف متى يكون الماء المار فوقهم محتويا على السموم ، وقد استخدمت الأغشية الحيوية النامية على الأغشية المسامية فى تحليل الفضلات العضوية ٠

وتتكون الأغشية الحيوية بسرعة ، عندما يتوفر ماء غير معقم محتو على مادة غذائية ، ويعتبر الطين المتكون على الأحجار فى قاع المجارى المائية، أحد الأمثلة ، التى تبين أيضـــا ، اذا كان الماء يجـرى بسرعة كافية ، فان الغشاء لا يمكنـــه أن يتكون ٠ وبالرغـــم من ذلك ، فان الأغشية الحيوية قد شوهدت حتى مع عدم وجود مادة غذائية ظاهرة فى الماء الفائق التنقية ٠

الـــوقود الحيـــوى BIOFUELS

الوقود الحيوى ، هو الوقود الذى يصنع من المواد العضوية الكتلية ، مثل سكر القصب ، أو لباب الأخشاب ٠ وهناك سلسلة من الطرق لتحويل الكميات الضخمة من مواد الوقود غير الصالح الى وقود صالح للاستخدام الصـــناعى أو كمواد أولية للصـــناعة الكيميائية ٠ وفكرة احلال الكتلة الحيوية محل البترول ، قد جذبت الكثير من المهتمين وخصوصا عندما اندلعت أزمة البترول فى فترة السبعينات ٠

والكتل الحيوية الرطبة مثل النشا ، السكر ، مخلفات المجارى ، الماء الآسن ، الخ ٠ يمكن هضمها بواســطة الانزيمات ، أو باحدى طرق أكثر عمليات التخمير ، لصنع أشياء متعددة من الجزيئات البسيطة ، التى أغلبها يكون من الايثانول ، والميثان ٠

واستعمال الايثانول كوقود ، قد جرى صنعه من سكر القصب عن طريق عمليـــات التخمير والتقطير ، بكميات تجارية فى البرازيل ، حيث يعتبر مادة رخيصة اقتصاديا ، ويعتبر «البروكوول» الوقود الرئيسى هناك: وقد تم صنع ١٤ بليون لتر من هذا الوقود فى عام ١٩٨٩ ٠

فى الولايـات المتحدة ، كانت هنـــاك خطوات تمهيدية لتشجيع « الجازهول » ، وهو خليط من (البنزين – الايثانول) الذى كانت له استجابات متباينـــة فى الماضى ، نتيجة لتغير الدعم الســـياسى ، وعدم التشجيع العام من صناعة البترول • ومعظم الوقود الكحولى المصنوع فى الولايات المتحدة ، يتم صنعه عن طريق عمليات تخمير نشا الأذرة • وقد اقترح الميثانول أيضا ، لكن تصنيعه يعتبر صـــعبا ، بالاضافة الى أنه يسبب التآكل •

ويستخدم الميثان فى عمليات التدفئة ، وقد تم تجربة بعض الوقود الميثانولى من أجل توليد الكهرباء •

والوقود الحيوى الغازى الآخـر ، هو الهيدروجين ، اذ يتم صنعه بواسطة التحليل الضوئى للماء • وهذا ما يقوم به التمثيل الضوئى ، الا انه فى النظم الحيوية الطبيعية ، فان الهيدروجين لا يخلق كغاز ، لكنه يستخدم لصنع السكريات •

ان الهدف من هذا المجـال من أبحاث الوقود الحيوى ، هو جعـل الكائنات العضوية كالطحالب وحيدة الخلية منتجة لغاز الهيدروجين ، عند تعريضها لأشعة الشمس • وسوف يصبح هذا الغاز من الغازات الأكثر نقاوة والمتجددة ، لكن المقادير التى أنتجت منه حتى الآن ، لم تمكنه من أن يكون منتجا تجاريا •

والاتجاه الآخـر لصنع الوقود الحيوى ، هو الأسـلوب الكيميائى فاذا جففت مادة عضـوية ببطء وأخضعت للانحـــلال الحـــرارى ، فانها تنتج خليطا مركبا من المواد الزيتية ، والبوليمرات المنقحة • وهذه الزيوت يمكن تقطيرها بنفس الطريقة ، التى تقطر بها الزيوت المعدنية ، لكى تعطى أجزاء ذات خصائص مشابهة للبنزين، الديزل، زيوت التشحيم، الخ • والبقايا الفحمية ، يمكن أن تحترق بنفسها ، وتعطى امكانية لتسخين المفاعلات التى تحل المواد العضوية بالحرارة ، ومعامل التقطير •

والخصـــائص الكيميائية للنـــاتج ، قد تكون مختلفة تماما عن المواد البترولية التقليدية ، وحتى الآن ، لم ينجح أحد فى صنع هذا النوع من الوقود ، ليكون منافسا لانتاج البترول المعدنى •

انظر أيضا الغاز الحيوى ص : ٦١ •

الطاقة الشمسية ص : ٣٦٢ •

الغــــاز الحيـــــوى BIOGAS

الغاز الحيوى ، هو الاسم الذى أطلق على الميثان (الغاز الطبيعى) ، الذى ينتج عن طريق تخمير المخلفات ، والمخلفات الآدمية على وجه الخصوص . وتعتبر طريقة بديلة لنقل المخلفات الى المقالب العمومية ، أو محطات المعالجة التقليدية .

وتحضن المخلفات بواسطة بكتيريا مناسبة فى هاضم فى عدم وجود الهواء (المخمرات اللاهوائية) . وتتحول المادة العضوية فى المخلفات أساسا الى الميثان وثانى أكسيد الكربون ، وبحرق الميثان ، يمكن توفير الطاقة ، والتدفئة ، الخ . وفى محطات المعالجة باستخدام التخمير اللاهوائى ، ويستخدم الميثان غالبا كمصدر للطاقة للمحطة نفسها . وتسمى العملية أيضا بالهضم اللاهوائى .

وللمخلفات المجارى اللاهوائية ، بعض المميزات عن النظم التقليدية (مثل نظام تنشيط الحمأة) ، حيث انها تنتج قدرا أقل من الكتلة الميكروبية التى ينبغى التخلص منها ، ولا تتطلب تهوية (والتى تعتبر مكلفة لأنها تحتاج الى طاقة) . وبالرغم من ذلك فانها لا تعمل بطريقة جيدة الا فى وجود المخلفات المركزة : سواء أكانت بقايا أطعمة صلبة أم حمأة المجارى . ونادرا ما يعتبر التخمير اللاهوائى ، اختيارا عمليا لمعالجة المجارى الخام التى تكون مخففة بالسوائل فعلا .

وتعتبر البكتيريا المسئولة عن توليد الميثان من المخلفات ، هى بكتيريا الميثان العضـوى ، مجموعة فريدة ، اذ تستطيع أن تحـول قدرا محدودا من ركائز الكربون الى ثانى أكسيد الكربون وميثـان . ولكى تتحلل البقايا الى أشياء تستطيع بكتيريا الميثان العضوية أن تأكلها ، فان ذلك يتطلب نوع آخر من البكتيريـا . ومن ثم يحتاج الهاضـم اللا هوائى الى مجموعات متخصصة من البكتيريا لكى تعمل بطريقة جيدة . وفى الواقع العملى ، تميل عمليات هضم المخلفات الى استخدام أى نوع من البكتيريا الموجودة على المخلفات ، ونتيجة لذلك تكون كفاءتها محدودة .

ويطلق هذا المصطلح ، على استخدام البكتيريا لتؤدى عمليات ترتبط بالمعادن • وتشتمل على سلسلة كبيرة من العمليـات الصناعية ، التى تتضمن التعدين الميكروبى ، استخلاص البترول ، نزع الكبريت ، وسلسلة من العمليـات الفسيولوجية التى تتضمن الامتصـاص الحيوى ، وعملية الأيض (redox) للبكتيريا • وهى أيضـا دراسـة الكيفية التى تؤكسد بها البكتيريا المعادن ، والأسطح المحتوية على المعادن ، وهى عملية تعرف بالصدأ الحيوى •

وبصـفة عامة ، فان الهدرجة الحيوية للمعادن ، تتضمن مجالـين عريضين من النشاط البكتيرى :

١ ـ الامتصاص الحيوى : وهو الامتصاص الانتقائى لأيونات المعدن عن طريق البكتيريا والمواد البكتيرية (مثل جدران خلاياها المعزولة) •

٢ ـ تفاعلات (redox) : وهى التفاعلات ، التى يستخدم فيها البكتير الأيون الفلزى ، أو معدنا ، الذى يجمد فيـه الفلز ، من أجـل أيضه • والاستخدام الرئيسى يكون فى أكسـدة الكبريتيدات الى كبريتات ، ذلك التفاعل الذى تستخدمه بعض البكتيريا كمصدر للطاقة (ذلك التفاعل الذى يطلق قدرا من الطاقة الكيميائية ، عندما يجرى فى الهواء) • وبما أن الكبريتيدات تعتبر غالبا مواد غير قابلة للذوبان ، بينما تكون الكبريتات غالبا مواد قابلة للذوبان ، لذا تعتبر هذه الطريقة ملائمة لاطلاق الفلزات من خامات الكبريتيد • ويمكن استخدام نفس التفاعل فى أكسدة الكبريتيد فى أحد المركبات ، والتى ينتج عنها حمض الكبريتيك ، الذى يذيب بعد ذلك مركبا آخر ، أو أن يعمل أكسـدة مسبقة لخام الفلز ، لجعله مهيأ للعمليات المتقدمة •

وتستطيع البكتيريا أيضا أن تؤكسد أو تختزل الفلزات بنفسها • فعجيرات المنجنيز فى قاع البحـر وتكوين طبقـات الحـديد الحزمية ، (الموجودة منذ ١٠٠٠ مليـون سـنة) يحتمل أن تكون نتيجة للاختزال البكتيرى للمنجنيز وأكسدة الحديد على التوالى •

انظر أيضا الغشاء الحيوى ص : ٥٧ •

الامتصاص الحيوى ص : ٨٢ •

التعدين الحيوى ص : ٢٦٠ •

علـم المعلـومات الحيـوية BIOINFORMATICS

ويطلق هذا المصطلح على استخدام وتنظيم المعلومات ذات الأهمية (وتكون فى الغالب البيولوجيا الجزيئية) البيولوجية • وتهتم على وجه الخصوص ، بتنظيم قاعدة البيانــات الجزيئية الحيوية ، للحصــول على معلومات مفيدة من هذه القواعد البيــانية ، وتجميع البيــانات من المصادر المختلفة •

ومن بين أهم قواعد البيانات الشهيرة لعلماء البيولوجيا الجزيئية الآتى :

١ ـ قواعد بيانات تسلسل (د ن أ) • وتوجد قاعدتان رئيسيتان:
(أ) قاعدة بيــانات جين بانك (لوس الاموس ، الولايات المتحــدة)
(ب) قاعدة بيانات (EMBL) ـ (مكتبة البيولوجيا الجزيئية الأوربية بألمانيا) ، ويجرى انشاء قاعدة بيانات المشروع المادة الوراثية البشرى ليكون منافسا لهاتين القاعدتين •

٢ ـ قاعدة بيانات تسلسل البروتين • وتوجــد مجموعتــان :
(أ) PIR (مصــدر تحــديد البروتين) فى الولايات المتحــدة ،
(ب) MIPS فى أوربا ، وقاعدة سويس بروت المستقلة •

هاتان المجمــوعتان تحتــويان على كميات ضخمة من المعلومات ، بخصوص تسلسل (قواعد ال د ن أ والأحماض الأمينية على التــوالى) البروتينات والجينات الطبيعية • وتوجد هناك أيضا قواعد بيانات عن بنية البروتينات ثلاثية الأبعاد (وخصوصا القواعد البيانية للبروتين ، التى أجريت عن طريق مكتبة بروهافن القومية فى الولايات المتحدة ، التى تتضمن معلومات عن بنية هذه البروتينات ، والتى تم تحديدها عن طريق علم بلورات أشعة اكس ، وعلى نحو متزايد ، NMR ، وبنية السكريات، الكربوهيدرانات ، والجليكوبروتينات • والقواعد البيانية الخاصــة بالخرائط الجينية (لمشروعات المادة الوراثية) والمعلومات الجينية الأخرى المتعلقة بقواعد بيانات ال د ن أ ، وتقع تحت اسم علم المعلومات الحيوية • وقد أنشأت الولايات المتحدة ، مركزا قوميــا لمعلومات التقنية الحيوية (NCPI) فى المعاهد القومية للصحة ، لكى تنسق بين جميع هذه الأنشطة •

والمشكلة الرئيسية بالنسبة الى قواعد البيانات هذه ، ليست فى طريقة ادخال المعلومات اليها أو اخراجها منها ، وانما فى تقرير ما تعنيه المعلومات وتعتبر هذه أيضا مجالا متزايدا لاهتمامات علماء المعلومات •

الحقن الحيـــوى BIOLISTICS

هى احدى الطرق التى طورت فى جامعة كورنيـــل ، وقامت شركة Dupont باستغلالها تجاريا ، وهى تعتبر وسيلة لادخال ال د ن أ الى الخلايا • ويتم فيها مزج ال د ن أ مع جزيئيات معدنية صغيرة تكون عادة من معدن التجستن ـ ويبلغ قطر الجزىء منـه جزءا من الميكرون ، ويتم اطلاق هذه الجزيئيات بعد ذلك فى الخلية بسرعة عاليـــة جدا ، وتخترق الجزيئيات الخلية حاملة معها ال د ن أ •

وكان يستخدم فى النظام الأصلى خرطوش قطره ٢٢ر٠ ميكرون لدفع الجزيئيات ، ومن ثم أطلق عليه نظام « المدفع الجزيئى » •

وتتميز طريقة البيولستك عن طرق التوصـــيل الأخـرى مثـــل النقل الاصـــابى ، النقل التخليقى ، الخ • فى أنه يمكن استخدامها لأى نوع من أنواع الخلية أو حتى لأى جزء من الخلية • وعلى هذا فقد استخدمت طريقة البيولستك لادخال ال د ن أ الى خلايا حيوانية أو فطرية وفى الفتائل الخيطية داخل الخلايا •

وقد تكون القوى المستخدمة فى دفع الخلايا ، قوى كهربية ، حيث تستخدم شرارة (spark) فى تبخير قطرة الماء ، التى تنفجر كخرطوش صغير • ومن مميزات هذه الطريقة ، انه يمكن التحكم فى التيار وبالتالى طاقة الانفجار حسب الرغبة ، بالرغم من صعوبة تهيئة هذه الطريقـــة للعمـــل •

بالاضافة الى ادخال ال د ن أ الى الخلايا المعزولة ، فقد تم استخدام البيولستك فى النقل الاصابى لد د ن أ الى الأنسجة الحيوانية • وقد تم النقل الاصابى لبشرة وأذن فأر بواسطة مدفع البيولستك الذى تم تعديله بطريقة مناسبة كى يستخدم مع فئران حية سليمة ، وقد اقترح أن تكون هذه الطريقة المدخل الى علاج الخلية الوراثية الجسدية فى البشر •

ان السبيل لنجاح هذه الطريقة ، يكون بتقليل الضرر الناشىء عن النسير الشبيه بالمدفع : ومن باب الفضول فان الضرر الذى يلحق بالأنسجة ليس سببه الجزيئيات نفسها ولكن بسبب نفخة الهواء أو الغاز المصاحبة للجزيئات •

على ان ال د ن أ ينشط لبضعة أيام فقط ، قبل ان تبـــدأ الخلايا بتحطيمه •

انظر طرق النقل الاصـــابى ، النقل التخليقى ، النقل التحويلى ص : ٣٨٥ •

المحتــوى البيــولوجى BIOLOGICAL CONTAINMENT

يعتبر المحتوى البيولوجى ، مقيدا لحركة الكائنـات العضـوية المهندسه وراثيا عن طريق أعداد حواجز بيوكميائية لها فضلا عن الحواجز الطبيعية ، لمنع هذه الكائنات العضوية من النمو خارج المعمل •

والمحتوى البيولوجى يأخذ شكلين : اما بجعل الكائن العضوى غير قادر على البقاء فى البيئة الخارجيـة ، أو بجعل الظروف الخارجيـة غير مناسبة له • والحالة الأخيرة لا تعتبر مناسبة للبكتيريا ، حيث انها تستطيع أن تعيش فى أى مكان • ومن ثم فانه بالنسبة الى البكتيريا أو الخميرة ، فان الأسلوب المناسب الذى يجب ان يتبع معها هو عن طريق تغيير جيناتها احيائيا بحيث انها تحتاج دائما الى الحصول على مورد من المادة الغذائية والتى لاتتوفر عادة الا فى المعمل • واذا تمكنت من الهروب من المعمـل فانها لن تستطيع ان تنمو • والمتغيرات الاحيائية الأخرى ، قد تضعف جـدران الخلايا ، بحيث انهـا تنهار اذا غادرت المعمل ، أو قد يتم ادخال جينات مدمرة بداخلها ، والتى تقوم بتحطيم الخلايا ، اذا أصبحت درجة الحرار أقل أو أعلى من درجة حرارة المعمل المثالية •

وبجعل البيئة غير ملائمة ، يعتبر الى حد ما تحكما بيولوجيا ، والى حد ما تحكما طبيعيا • وعلى سبيل المثال ، فقد تم تطوير بعض سلالات الأرز الأولى المهندسة وراثيا فى انجلترا (والتى يعتبر مناخها باردا جدا لنمو الأرز) وجربت فى أحد الحقول فى اريزونا (حيث المناخ جاف جدا) • وعلى ذلك فلم يوجـد أرز ينمو فى منطقة مجـاورة لكى يلقح خاطيـا مع الأرز الناتج من الهندسة الوراثية ، واذا حدث وان كان للأرز فرصة للهروب فانه لن ينجو من الموت • وهذا المحتوى المبنى على أساس بيولوجيا النبات ، ولكن بدون تغيير النبات بصفة خاصة •

المقـــاومة الحيـــوية BIOLOGICAL CONTROL

ويسمى أيضا بالتحكم الحيوى ، وهو تحكم أحد الأنواع بنوع آخر ، والذى قد تم ادخاله خصيصا لهذا الغرض • ومن أشهر الأمثلة ، ادخال تركيب الأنسـجة الهـلامية الضـامة الى استراليا ، لمقـاومة الأرانب ، وبالرغم من أن المقاومة الحيوية موضوع قديم جدا ، اذ يرجع الى الصينيين

القدامى ، الذين استخدموا نمل الفراعنة في مهاجمة الحشرات المدمرة فى مخازن الغلال .

وقد فحص علماء التقنية الحيوية عددا من عوامل التحكم البيولوجى الفعالة : والتى تتداخل أحيانا مع المبيدات العضوية . وعلى سبيل المثال فان **(B. thuringiensis)** ينتج البروتين المضاد القشرى (الذى يقتل الدود) . وقد استخدم **(B. thuringiensis)** كعامل تحكم عضــوى لعدة سنوات ، وعزل علماء التقنية الحيوية حديثا البروتين المسئول ، ليضعوه داخل المبيدات الحشرية .

وقد تعامل علماء التقنية الحيوية ، مع المقاومة الحيوية من خلال طرق عديدة : الفطريات ، الفيروسات ، أو البكتيريا المعروفة بمهاجمة الآفات فيمكن استنساخها بكميات كبيرة ورشها على المحصول ، وتقوم هنـــاك بمهاجمة الآفة المعينة . والفطريات من نـــوع الانتاموفانجيوس (وهى الفطريات التى تصيب الحشرات) ، هى المفضلة فى هذا المجال ، حيث انها تقوم بنقل العدوى للحشرات من خلال البشرة ، وبذلك ليس هناك حاجة لأن تؤكل حتى تصبح نشطة . وتسمى مثـــل هذه الفطـــريات اصطلاحا بالوبائيات ، المقاومة للحشرات ، ويوجد حوالى اثنى عشر نوعا منها تحت طور الانتاج الكمى .

بعض الوبائيات الفطرية المقاومة للحشرات ، تنتج وبائيات قصيرة ، تسمى **(epizootics)** ، من بين أهداف الزيادة الوبائية ، دون خلق وجود مستمر البيئة : فانها تستطيع أو تستمر فى الانتشار ، فى وجود كثافة مرتفعة من الحشرات المرضة من حولها ثم تنقرض بعد ذلك .

وفى الأساس ، فان استنساخ الفطريات المرضة ، هو نفسه مثل استنساخ أية فطريات أخرى ، مع القيود التى يتطلبها الفطر عادة ، وهى الوسط المخصص جدا ، وبيئة الاستنساخ الفريدة .

وتعتبر الفطريات ، البكتيريا ، والحشرات ، أيضا عوامل تحكم فى الأعشاب : الكائنات العضوية الدقيقة التى تهاجم jointvetch الشمالية ، ونبات حشيشة اللبن المفترش (أعشاب الأرز الضارة وأشجار الليمون على التـــوالى) ، يجـــرى استخدامها باستمرار ، والبعض الآخـــر جار تطويره .

ويمكن توجيه التحكم الحيوى أيضا الى الفطريات المرضة : وقد اكتسب **جارى ستروبل** ، بعض الشهرة عام ١٩٨٧ ، عندما لقح أشجار النبـــق ، بالبكتير المهنـــدس وراثيا لكى يحميها من مرض أشجار البـــق

الهولندى ، بدون الحصول على موافقة فيدرالية صريحة . وقد قامت مونساتو بتجارب حقلية على عامل التحكم الحيوى البكتيرى ضد الفطر الذى سبب دمار محصول القمح فى عام ١٩٨٨ .

وقد أصبح علماء التقنية الحيوية أكثر استبصارا عندما قاموا بانتاج عوامل التحكم العضوية الفيروسية . واستطاعت الهندسة الوراثية التقدم من استنساخ الفيروسات فى الخلايا الحشرية (انظر موضوع الفيروسات العضوية ص : ٤٦) ، اذ تمكن علماء التقنية الحيوية من استغلال الحشرات الفيروسية ، لأن تكون عوامل تحكم حيوى أكثر فعالية . والهدف هو زيادة أو تغيير الجيش الجرار من الجراثيم، عن طريق تغيير نوعية البروتينات الفيروسية التى ترتبط بسطح الخلية ، أو بزيادة مقدار وحدة الجرثوم أو الفيروس الذى يكون لطيفا عادة ، لكنه فيروس معد جدا ، وذلك عن طريق هندسة الجين السمى ، أو الجينات الممرضة فى فيروس آخر . وفى الواقع فان هذه الأهداف يعتبر من الصعب تحقيقها ، حيث ان عملية الاصابة الفيروسية تعتبر معقدة تماما . وفى بعض التجارب علمت الفيروسات بواسطة جينات علامية ، بحيث يمكن التحكم فى انتشارها : وهذا يعطى قياسا لمدى الشكل المبسط من التحكم الفيروسى ـ بزراعة كميات كبيرة من الفيروس وبعد ذلك رشها فوق المحصول ـ كيف يعمل . مثل هذه التجارب الحقلية قد تم تنفيذها والأكثرها شهرة فى اسكتلندا ، حيث تم رش أشجار الصنوبر بالفيروس المضاد للحشرات (حيث انها تنظف باستمرار) بدون أن يتم التصريح لها بذلك الكائن العضوى المهندس .

ان المفتاح الرئيسى لأى برنامج تحكم حيوى ، يكون من خلال عزل مجتمع الكائن العضوى النشط ، ذلك الكائن الذى يمكنه الانتشار بسرعة وفعالية من خلال المجتمع الحشرى المستهدف ، والذى لاينتشر الى الأنواع الأخرى (ومن ثم يصبح حشرة فى حد ذاته) . وحيث ان الحشرات هى فى الغالب كائنات عضوية غريبة ، تدخل الى منطقة ما ، حيث لايكون لها هناك أعداء طبيعيون (مثل الصفير المائى فى معظم بلدان أفريقيا ، والأعشاب الركامية فى الولايات المتحدة ، مرض شجر البق فى معظم المناطق المعتدلة ، والمصدر المفضل لعامل التحكم الحيوى الفعلى يكون غالبا فى الموطن الأصلى للوباء) .

انظر أيضا (مبيد الآفات الحيوى ص : ٧٤) .

معدلات الاستجابة العضوية
BIOLOGICAL RESPONSE MODIFIERS

مصطلح عام ، يكون المقصود به عادة البروتينات التي تؤثر على كيفية أداء الجهاز المناعي • وبهذا المعنى ، يعتبر مرادفا تقريبا للسيتوكين (Cytokine) • ويكثر استخدامه ، بسبب وجود اللجنة الاستشارية المسئولة عن معدلات الاستجابة الحيوية (FDA) ، التي تراقب نشاط الأدوية الحيوية ، التي تعدل آليات الاستجابة العضوية (كلهم جميعا حتى الآن) • وتعمل معدلات الاستجابة عادة في مجموعة ، وليست ككائنات كيميائية معزولة • ومن ثم كانت هناك جهود كثيرة في كيفية استنساخ مركبات معدلات الاستجابة العضوية للعقاقير ، كبروتينات نقية ، في حين انها تستخدم في مجموعات ، اذ يتم التحكم في تنظيمها عن طريق وكالات التنظيم الدوائية ، وعلى وجه الخصوص عن طريق (FDA) ، وكانت لدى CETUS مشاكل واضحة تماما ، عندما حاولت الحصول على موافقة للعقار (interleukin 2) كي يستخدم كعقار ضد السرطان ، ولما كان هذا العقار فعالا في حد ذاته فان CETUS أرادت أن تستخدمه ضمن مجموعة مع العقاقير الحيوية الأخرى ، ولذا فقد رفض طلبها • (وقد صرحت الشركة فيما بعد ان عقارها لم يسعفه الحظ بالعلماء المتخصصين عند تقديم بياناته في ذلك الوقت الى FDA) .

الكتلة الحيوية
BIOMASS

الكتلة الحيوية ، هي كتلة المادة العضوية الموجودة في أي قدر كبير من مادة بيولوجية وعلى نطاق واسع ، هي أي كتلة كبيرة من المادة البيولوجية • وتعتبر تقنية البروتين الوحيد الخلية (scp) هي شكلا من أشكال الكتلة الحيوية ، لكن هذا الاصطلاح يقصد به عادة زراعة النباتات (أي نبات بدءا من الطحلب وحيد الخلية وحتى قصب السكر) وجمعه دون الحاجة الى عمليات معقدة ، لصنع غذاء مشتق من مصدر نباتي ، من أجل غذاء الانسان والحيوان أو من أجل العمليات الكيميائية •

وانقسمت الكتلة الحيوية الى العديد من مجالات الاهتمام •

SCP البروتين الوحيد الخلية (انظر هذا الموضوع ص : ٣٥٥) •

١ ــ الكتلة الحيوية الطحلبية : تجرى زراعة نباتات وحيدة الخلية مثل الكوريللا والسبرولينا بكميات تجارية فى مساحات من البرك من أجل صنع المواد الغذائية • وقد حظيت السبرولينا بسمعة طيبة كغذاء صحى لسنوات عديدة ، بسبب الاعتقاد فى أنها من المواد الغذائية المدهشه • ومعظم الطحالب (والتى تشتمل على الأعشاب البحرية) تعتبر من الأطعمة اللذيذة الطعم ، وتزرع الكوريللا بطرق تجـــارية من أجل صـــنع غذاء للأسماك : وتقدم كغذاء الى الزوبلانكتون (حيوانات ميكروسكوبية) ، وهذه الحيوانات يتم جمعها لتكون غذاء للأسماك فى المزارع السمكية • وتعتبر هذه احدى الطرق التى يتحول بها ضوء الشمس الى غذاء بطريقة ملائمة تماما وأكثر تحكما عن طرق الزراعة العادية •

٢ ــ الكتلة الحيوية النباتية : وتتم زراعة المحاصيل النباتية مثــل قصب السكر أيضا ، من أجل الكتلة الحيوية • وتستخدم هذه المحاصيل عادة كبداية لعملية انتاج كيميائية (حيث ان زراعة النبات من أجل الطعام تسمى عادة FARMING) • وقد بذلت البرازيل جهودا كبيرة ، وأنفقت كثيرا من الأموال من أجل زراعة السكر لصنع الايثانول ، عن طريق عمليات التخمير وقد كان يستخدم قصب السكر المصنع تصنيعا نسبيا كركيزة ، واستخدم الانتاج فى تشغيل السيارات • وتعتبر هذه الطريقة ، احدى طرق استخدام الكتلة الحيوية لتحويل أشعة الشمس الى مواد كيميائية مفيدة •

انظر موضوع الوقود الحيوى ص : ٥٩ •

المـــادة الحيـــوية BIOMATERIAL

« المادة الحيوية » ، هى مصطلح عام ، لأية مادة من أصل عضوى ، والتى تستخدم من أجل خصائصها المادية ، فضلا عن كونها مادة حفازة أو عقاقيرية • وبناء على المفهوم السابق ، يمكننا اعتبـــار ال د ن أ مادة حيوية ، اذا استخدمت فى صنع مشابك الأوراق ، أو فى صناعة الأوناش ، فضلا عن استخدامها فى تخزين المعلومات •

معظم المواد الحيوية الشائعة ، هى بعض البروتينات ، العديد من الكربوهيـــدراتات ، وبعض البوليمرات المتخصصـــة • والبروتينـــات المستخدمة فى تطبيقات المادة الحيوية ، هى عادة تلك البروتينـــات التى

تستخدم كعناصر بنائية في الحيوانات ، أو أحيانا النباتات • ومادة الكولاجين ، وهو البروتين الموجود في العظام والأنسجة الضامة ، فى سلسلة متنوعة من الحيوانات ، هو البروتين الشائع الذى استخدم (وكان مثيرا للجدل) كمادة عضوية فى مستحضرات التجميل ، ويجرى استخدامه حاليا ، كحشو طبيعى للعمليات الجراحية اللدنة ، والفبريون، ذلك البروتين الذى يوجد فى الحرير ، قد استغل كبروتين ذى مقاومة عالية ، ليكون منافسا للنايلون أو حتى مادة الكيلفار ، كمواد بنائية • ومعظم هذه المواد الانشائية لها تسلسل بسيط من الأحماض الأمينية ، حيث تصنع من قطع صغيرة من الأحماض الأمينية المتكررة مرات عديدة • وعلى ذلك فان القطاعات المحورية القوية من جزىء الكولاجين ، والتى تعطى له قوته المرنة ، تصنع معظمها من تكرار وحدات الحمض الأمينى الثلاث جليكاين ـ س ـ برولاين (حيث س يمكن ان تكون واحدة من عدة أحماض أمينية) • ونتيجة لذلك قام علماء التقنية الحيوية ، بصنع البروتينات التخليقية ، من خلال تكرار أنماط بسيطة ، فى مجال البحث عن مواد حيوية جديدة •

واستخدمت الكربوهيدراتات ، كمواد انشائية قرابة ألف عام : ان متانة الورق أو البردى ، الذى يعتبر مشتقا من خصائص كربوهيدراتية وخصوصا السيلليوز والمكونات • وانتجت التقنية الحيوية سلسلة من الكربوهيدرات ، ذات خصائص معدلة ، والتى تعمل كمواد تشحيم فى الاستخدامات الطبية الحيوية ، أو كمواد معدلة للنسيج أو عوامل زيادة حجمية فى صناعات الغذاء • ولاتحتوى هذه المجموعة الأعلى عددا قليلا من المواد الطبيعية التى تصنع من البكتيريا مثل البولى ديكستروز ، وهى الكربوهيدرات المعدلة بواسطة الانزيمات ، لكى تكون لها خصائص محسنة ، والبوليمرات الاصطناعية تماما •

وتشتمل البوليمرات الأخرى على اللدائن الطبيعية ، مثل البوليهيدروكسيبوتيرات (انظر المواد القابلة للانحلال عضويا رقم : ٥٣)، أو المطاط المنتج عن طريق البكتيريا أو الفطريات •

ان خصائص البوليمر التى تعتبر قاطعة فى تحديد ، ما اذا كان سيصنع مادة حيوية مناسبة من أجل استخدام معين تشتمل على :

١ ـ مقاومة الشد الطولى (كل من المرونة ومقاومة الكسر) •

٢ ـ الاماهة (ما هى كمية الماء التى يرتبط بها ؟ وما هى الكمية التى يحتاجها الارتباط والتى تحافظ على خصائصه ؟) •

٣ ـ خصائص المرونة اللزوجية ٠

٤ ـ اللزوجة ٠

انظر أيضا عملية التعدن الحيوى ص : ٧٣ ٠

الأخشـــــاب ص : ٤٠٦ ٠

المتسم بالتقليد الحيوى BIOMIMETIC

المعنى الحرفى لهذا المصطلح « تقليد الحياة » ، ويعنى ذلك المجال من الكيمياء الذى يبحث فى تطوير الكواشف التى تقوم بأداء بعض وظائف الجزيئيات العضوية ٠ والسبب فى القيام بهذا ، يرجع الى أن العديد من الجزيئيات العضوية ، تعتبر غير مناسبة كيميائيا ، لكى تنتج ، تعالج ، أو تستخدم فى أحجام كبيرة وتستخدم عمليـــات رخيصـــة ٠ وباستخدام المحاكيات الكيميائية لهم ، يأمل علماء التقنية الحيوية فى احراز المزيد من الطرق التجارية المتصفة بالمرونة ، وتؤدى نفس النتائج ٠

وتشتمل مجالات البحث الكيميائى ، فى الحقل العام للمتسمات بالتقليد الحيوى على :

١ ـ بدائل العامل التميم ٠ يعتبر العديد من المرافقات الانزيمية ، جزيئيات معقدة وغير مستقرة : NAD و NADP (نيكوتين أميد آدينين ثنـــائى النيكلوتيد (ثانى نيكلوتيد ادنين وفوسفات ثانى نيكلوتيد اميد النيكوتين) على وجه الخصوص ، من الصعب التعامل معهـــا على نطاق واسع ٠ وهناك اتجاهان من اتجاهات البحث ، التى تبحث فى احلالها بجزيئيات أخرى ٠ واستخدمت أصباغ التريازين كعوامل احلال ل NAD فى تطبيقات رابطة التحليل الصبغى ٠ وفى هذه الحالة يتم ربط الصبغة مع عمود ، ويجرى امرار خليط محتو على انزيم نازع للهيدروجين عبر العمود ٠ وترتبط صبغة التريازين مع الانزيم النازع للهيدروجين (تماما كما يفعل ال NAD) ، وبذلك يربطه بالعمود ـ بينما المواد الأخرى كلها تمر دون أن ترتبط ٠

وقد استخدمت هذه الطريقة بنجاح فى العديد من عمليات التنقيه ٠ والاستخدام الآخر لبدائل العوامل التميمة ، هو البدائل الفعلية الركائز ، وخصوصا بالنسبة الى NAD و NADP و FAD (فيلافين ثانى

نكليوتيد الأدنين) فى التفاعلات المحفزة بالانزيمات النازعة للهيدروجين والهدف هنا مرة أخرى هو ايجاد جزىء صغير ، يستطيع ان يقوم بالعمل الكيميائى ل NAD الخ مع الانزيم ·

٢ ـ بدائل البيبتيد وال د ن أ : تعتبر البيبتيدات وانزيمات ال د ن أ (ات) ، من المواد سريعة التحلل فى العديد من الحالات العضوية · ويعمل كيميائيو التقنية الحيوية على تغيير العمود الفقرى الأساسى للبيبتيدات والأحماض النووية ، بحيث تكون أكثر استقرارا ، وامكان صنعها بطريقة سهلة · وعلى سبيل المثال ، ففى أوائل عام ١٩٩٢ ، أشيع ان بديل (د ن أ) ليس له عمود فقرى من السكر ـ فوسفات على الاطلاق : وكان يوجد مكانه سلسلة بوليميد تشبه الى حد كبير البروتين · وترتبط هذه المادة بشدة مع ال د ن أ ذى الخيط المفرد ، بطريقة أشيع أنها تشكل أزواجا من القواعد الصحيحة · وكان لها استخدامات فى مضاد الاحساس ، حيث ان هذه الجزيئيات ، سيكون من السهل جدا ادخالها الى الخلايا ، وتكون مقاومة تماما للتحلل بواسطة انزيمات النيكلوتيد أو البروتيازات ·

٣ ـ الانزيمات المتزامنة : وهى الجزيئات ذات الوزن الجزيئى المنخفض ، التى تعمل كانزيمات اصطناعية ، أى المواد الحفازة ذات الفاعلية العالية · ويتم تخليقها عادة ، كى تنسخ على مهل البنية الثلاثية الأبعاد من الموقع النشط للانزيم ، لكنها لاتستخدم الوحدات البنائية الكيميائية لغير البيبتيدى · وعلى عكس الحفازات الشائعة فى الكيمياء العضوية ، التى تحفز سلسلة عريضة من التفاعلات ، فان الهدف منها هو صنع الانزيمات متزامنة لها خصائص مميزة مثل الانزيمات ·

٤ ـ البصمة الجزيئية : وهذا هو أسلوب آخر لنفس فكرة الحصول على المادة الكيميائية غير العضوية ، لكى تقلد بعض خصائص الكيمياء العضوية · وفى هذه الحالة ، يتم بصم المادة البوليمرية مع ترك فراغات ، تتناسب تماما مع نوع واحد ، وواحد فقط من الأنواع من الجزيئيات الصغيرة ، وبهذه الطريقة فان الموقع الرابط للجسم المضاد يوافق تماما موروثه المضاد · ويتم ذلك عن طريق تكوين مصفوفة بوليمرية داخل الجزيئيات الصغيرة ، بحيث تلتف السلاسل حول هذه الجزيئيات · يتم بعد ذلك تنظيف الجزىء الصغير باستخدام المذيبات ، تاركا وراءه ثقوبا فى المادة البوليمرية · هذه الثقوب يكون لها انجذاب شديد للجزىء الذى تم تنظيفه ، ولذا يمكن استخدام هذه الطريقة فى استخلاص بعض الجزيئيات من جزيئات أخرى · بالاضافة ، الى كونها أجساما مضادة

تنشأ ضد حالة انتقال تمثيلية ، فانها تستطيع أن يكون لها نشاط حفزى (أى تكون أجساما مضادة حفازة) ، وعلى ذلك يكون البوليمر المطبوع له فراغات من شأنها أن تتشكل لكى تلائم حالة انتقال تمثيلية ، والتى يمكن أن تكون حفازة ٠

التعــدن الحيــوى BIOMINERALYZATION

التعدن الحيوى ، هو ترسيب المعادن بواسطة الكائنات العضوية الحية ، الذى ينسب فى بعض التطبيقات الى التعدين الميكروبى (وهو تفتت المعادن بواسطة الكائنات العضوية الدقيقة) ومن ثم يعتبر جزءا من التعدين الحيوى المائى ٠ الا ان التعدن الحيوى يمتـد الى ما وراء ذلك ٠ ويوجد هناك مجالان عموميان يعتبران مهمين لعلماء التقنية الحيوية :

١ ــ التعدن الحيـوى الميكروبى : وهو ترسيب المعـادن بواسـطة الكائنات العضوية الدقيقة ٠ فاذا ترسبت المعادن داخل الخلية البكتيرية ، فانها ستخزنها على صورة بلورات متناهية الصغر أو حبيبات ٠ وأكسيد الحديد الأســود الذى تصنعه البكتيريا المغنطيسية ، يعتبر مــن هذه النوعيــة ٠ ــ وهذا المعــدن المغناطيسى ، يصنع كأجســام ضمنية رقيقة ، داخل بعض البكتيريا ، ونتيجة لذلك فانها تستطيع ان تسبح بطريقــة مميزة على طول خطوط المجال المغناطيسى ٠ (وهذا يمكنها من العوم تجاه قاع البرك فى المناطق المعتدلة) ٠ العديد من التكوينات المعدنية الكبيرة يتم صنعها أيضــا جزئيــا عن طريق البكتيريا ، وقد أشـــيع ان هــذه الطريقة ، يمكن ان تستخدم فى استخلاص وتنقية المعادن ، بواســطة البكتيريا باستخدام امكانات التقنية الحيوية ٠

٢ ــ التعدن الحيوى متعدد الخلايا : تستخدم النباتات والحيوانات ، المعادن ، لكى تمنحها القوة ٠ ولذا فان معظم الفقاريات تحتوى على فوسفات الكالسيوم ، وبعض الحشائش تحتوى على السيليكا فى أوراقها ، لكى تعطيها حواف قاطعة صلبة ، حتى تبعد الحيوانات عن تناولها فى غذائها٠

ويعتبر تنظيم عملية التعــدن الحيــوى ذا أهمية كبيرة للعــديد من الأمراض البشرية ، وخصوصا مرض العظام المسامية (osteoporosis) ، والذى يفقد الجسم من خــلاله كثيرا من الكالسيوم والفوسفات الموجودين فى العظام ٠

ويعتبر التعدن الحيوى مهما أيضا لعلماء المواد • وتعمـــل الأجهزة العضـــوية على ترسيب المعادن في أشـــكال فريدة ومفيـــدة : وبذلك تكون العظام والأسنان أكثر قوة من فوسفات الكالسيوم الخام • وتعتبر القوة الاضافية وتكوينات البلورية الخاصـــة ذات فائدة فعـــالة كطرق لامتـــداد سلسلة المواد المعدنية المتاحة لانشاء الصناعات الكيميائية والالكترونية • وتستطيع الكائنات الحية تحقيق هذه الأعمـــال الفذة عن طريق ادماج بروتينـــات معينـــة داخل المعـــدن النامى ، لكى تشكل النمو البلورى الى الشكل المطلوب ، أو بتقليل امتداد الشروخ عندما تنضغط •

مبيـــد الآفات الحيـــوى BIOPESTICIDE

مبيد الآفات الحيوى ، هو مبيد حشرى ، أى انه المركب الذى يقتل الآفات الحيوانية ، والذى يكون مبنيا على احداث تأثيرات عضوية معينة ، وليس على استخدام سميات كيميائية كثيرة • وتسمى الأنواع الخاصـــة أيضـــا بالمبيدات الحشرية الحيوية والمبيدات الفطرية الحيوية • وتعتبر مبيدات الآفات الحيوية شيئا مختلفا عن عوامل التحكم الحيوى ، فى انها تعتبر عوامل مؤثرة ، تكون مشابهة فى تصورها الى أى تحكم كيميائى فى الآفات ، مثل مبيد الأعشاب ، بينما تكون عوامل التحكم الحيوى نشطة ، وهى الكائنات التى تبحث عن الآفة لتقضى عليها •

وهنـــاك سلسلة كبيرة من المواد التى ينتجها النبـــات ، لابطال تأثير الآفات والكافيين الموجود فى حبوب القهوة ، يرجح ان يكون أحـــد هذه المواد • وبرغم ذلك ، فان بعض المواد التى تجذب علماء التقنية الحيوية ، هى المواد المضـــادة للآفات البروتينيـــة ، مثـــل السمين الأكثر ادمانا (Bacillus thuringiensis) والذى يسمى أحيـــانا ب B.T.K. لأنه يعتبر السـمـــين (Bacillus thuringiensis) من نوع K ، والذى يتداخل بطريقة معينة مع امتصاص الغذاء فى معدة بعض الحشرات ، لكنه لا يعتبر مؤذيا للحيوانات الثديية • وهـــذا البروتين (الذى اســتعمل كمبيد للآفات لفترة من الوقت كمعلق بكتيرى) قد تم استنســاخه فى بكتيريا أكثر سهولة للانقياد • وقد أدخل الجين من أجل البروتين الى نبات الباتوتينا (نبات من الفصيلة الباذنجية) عن طريق (Calgene) لجعل النبات أكثر مقاومة لهجوم الآفات •

والأساس المنطقى من وراء تطوير مبيدات الآفات الحيوية ، على عكس المبيدات الآفية التقليدية ، لسببين ، أولهما : أنها مادة قابلة للانحلال العضوى أكثر من المواد الكيميائية ، والتى لا تكون موجودة بصورة عادية فى الطبيعة • وثانيا : انه يستهدف أن تكون أكثر تخصصا (وأحيانا كنتيجة لذلك ، أكثر فعالية) ، حيث انها توجه الى عناصر معينة فى عملية الايض للآفة •

وتعرف عوامل التحكيم العضوى أحيانا ، على أنها مبيدات حشرية عضوية • وبنهاية عام ١٩٩١ كان هناك ٤٥ مبيدا حيويا للآفات أو عوامل التحكم الحيوى موجهة ضد الحشرات (ومعظمها من البكتيريا ، البروتينات المشتقة من البكتيريا ، أو الفيروسات) ، وعشرة مبيدات موجهة ضد الكائنات العضوية التى تسبب أمراض النبات ، واثنان ضد الأعشاب •

انظر أيضا : Bacuillus thuringiensis

المقاومة الحيوية ص : ٦٥ •

المفـــاعل الحيـــوى BIORECATOR

المفاعل الحيوى ، هو وعاء يتم فيه تفاعل أو تغيير عضوى ، وهو اما احدى عمليات التخمير أو الانتقال الحيوى •

والمفاعلات الحيوية أو فى الواقع عمليات التخمير أو الانتقال الحيوى هما عماد التقنية الحيوية — ان كل شىء حيوى تقريبا بدءا من عجين الخبز الى انتاج الانترفيرون intreferon (عقار لعلاج مرض الهربس) المهندس وراثيا ، يتم اجراؤها بواسطة عمليات التخمير ، ومن ثم تستخدم المفاعل الحيوى •

ويمكننا تقسيم المفاعلات الحيوية الى ثلاثة أقسام تبعا للحجم وهى كالآتى :

١ — المفاعلات الحيوية المعملية : وتعتبر من أصغر المفاعلات الحيوية حجما ، اذ تصل سعة المفاعل المعملى الى حوالى ثلاثة لترات وهو من النوع الذى يمكن وضعه فوق البنش •

٢ ـ المفاعلات الحيوية القائمة بذاتها : وتصل سعة المفاعل الى حوالى ٥٠ لترا • وتستخدم هذه المفاعلات لاجراء عمليات التخمير من أجل الأغراض البحثية •

٣ ـ أجهزة التخمير الارشادية (Pilot Plant Fermenters) وتستخدم هذه المفاعلات عند زيادة نسب التخمير ، وتحسين كفاءتها ، وتصل سعة هذه الأجهزة ما بين ٥٠ ـ ١٠٠٠ لتر ، ويجب أن تكون هذه المفاعلات من المرونة بحيث يمكن تحسينها وزيادة كفاءتها •

والوحدات الانتاجية ، لها سعات مختلفة تصل الى ١٠٠٠ لتر ، ويمكن أن تصل هذه السعة الى مليون من اللترات كما فى جهاز برتين الذى استخدمته شركة ICI ، وتعتبر هذه الأجهزة أكثر تخصصا عن الأجهزة الارشادية ، والتى تصمم من أجل تشغيل عملية واحدة بأقصى كفاءة •

والأكسجين ، يعتبر أحد العوامل المحددة لعمليات التخمير التى يزيد حجمها عن بضعة لترات ، ويعتبر هو العامل المؤثر فى سرعة نمو الكائنات العضوية داخل المفاعل •

والأكسجين من العناصر الضعيفة الذوبان فى الماء ، ومن ثم فان سائل التخمير يحتوى على قدر قليل منه ، ذلك القدر الذى تستطيع الكائنات العضوية الموجودة بالمستنبت أن تستنفده فى زمن وجيز جدا • وعلى ذلك يجب أن يتوفر للمفاعل مورد من الأكسجين (الذى يعتبر مكلفا لكنه فعال) ، أو يزود المفاعل بالهواء الجوى • وبصفة عامة ، يتسبب الغاز فى احداث فقاعات فى سائل المفاعل : وكلما كانت الفقاعات صغيرة ، كانت كفاءة نقل الغاز الى السائل عالية (وبالتالى الى الكائنات العضوية) • الا أن تقليل الفقاعات يحتاج الى طاقة ، التى من شأنها أن تسبب تمزق الكائن العضوى الذى ينمو داخل المفاعل ، ويمكن أن تحدث رغاو تملأ وعاء المفاعل برغوة لزجة • والعوامل المضادة للرغاوى قد تساعد فى حل هذه المشكلة الأخيرة (والتى تعتبر أيضا مشكلة ، عندما تنتج الكائنات العضوية كمية من غاز ثانى أكسيد الكربون) •

القلابات ، الرشاشات ، الحلقات ، الخ • والتى جاء ذكرها فى موضوعات أخرى ، متعلقة بالتخمير ، يكون الغرض الأساسى منها هو زيادة نسبة امتصاص الأكسجين بواسطة سائل المفاعل •

وهناك عدد من الموضوعات المنفصلة الخاصة بالمفاعلات الحيوية ، (انظر مفاعل النسيج المجوف رقم : ٢١٤) المفاعل الحيوى للخلية المتجمدة رقم : ٢٢٧ ، المفاعل الحيوانى الخزانى رقم : ٣٧٩) • والمفاعلات السابقة ، تمت تغطيتها فى موضوعات مختلفة بالكتاب :

١ ـ المفاعلات الحيوية الخزانية (وهى تشكل الغالبية العظمى) •

٢ ـ المفاعلات الحيوية للخلية المجمدة •

٣ ـ المفاعلات الحيوية والنسيجية والغشائية •

والأنواع الأخرى البسيطة من المفاعلات لم تغط بطريقة موضوعية • وتشتمل على المفاعلات البركية ، والمخمرات البرجية • والنوع الأول يعتبر بسيطا ـ البرك : وتستعمل أساسا لزراعة الطحالب • والمفاعلات البرجية تعتبر مفاعلات بسيطة نسبيا ، وتحقن فيها المادة الغذائية عند القاعدة ويتم جمع الناتج من أعلى • وقد تعمل بطريقة العبوة ، أو بالنظام المستمر • وهى تستخدم أساسا مع عمليات التخمير اللاهوائية ، أى تلك التى تحتاج الى الهواء ، كما هو الحال مع تخمير البيرة •

والنوع العمومى من المفاعلات هو النوع المسمى ب (plug flow) • وهنا تنساب الركيزة أمام سدادة من مادة ساندة صلبة ، وعندما تخرج من الطرف تتغير عن طريق السـدادة • وتتم هـذه العملية كلهـا فى ماسورة • وتستطيع المادة الصلبة الساندة ان تحتوى على انزيم أو كائن عضوى وتعتبر فى الحقيقة مفاعلا حيويا مكافئا لعمود الكروماتوجرافى •

انظر أيضا الحساسات الحيوية ص : ٨٠ •

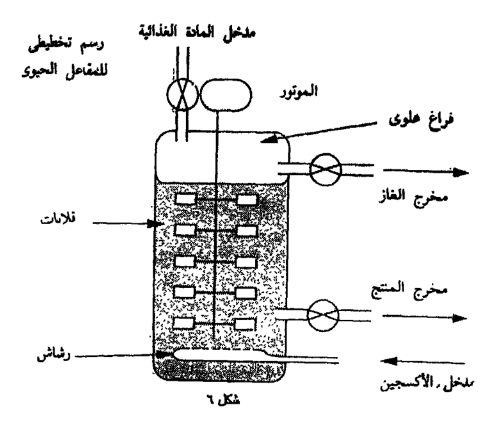
كروماتوجرافى ص : ١١٥ •

عمليات التخمير ص : ١٧٤ •

ركائز التخمير ص : ١٧٦ •

رفع النسبة ص : ٣٥٣ •

انظر الرسم شكل ٦ •



شكل ٦

العــــلاج الحيـــوى BIOREMEDIATION

العـــلاج الحيوى ، هو استخدام الأجهزة العضـــوية ـ وهى الكائنات العضــوية الدقيقــة التى لا تتغير تقريبا ـ لتنظيف موقع ملوث (البيئة) وتقوم محطات المجارى ، بالقيام بهذا النشاط بطريقة محدودة ٠ ويشمل العلاج الحيوى استخدام الكائنات العضوية الدقيقة ، فى القضاء على المواد الأكثر سمية ، عن تلك الموجودة عادة فى المجارى ، ولكى تقضى عليها فى أماكنها ، التى تكون عادة فى التربة أو فى مقالب القمامة ٠

والمدخل الثنائى الأساسى لمعظم مشروعات العلاج الحيوى هو :

١ ـ اختيار الكائن العضوى الدقيق : ان التربة التى كانت ملوثة بمادة كيميائية مستهدفة ، لبعض الوقت ، هى الموقع المفضل لاكتشاف كائن عضوى ، يكون قادرا على تحليل هذا الملوث ٠ وغالبا ما تكون هذه التربة بجوار وصلات المواسير ، أو محبس فائض الخزان فى المحطة التى تصنع هذه المادة الكيماوية والمتغيرات من هذا الكائن العضوى التى تنمو

بطريقة أسرع ، أو تكون قادرة على هدم المادة الكيمائية بطريقة فعاله ، يتم تخليقها بعد ذلك فى المعمل ، عن طريق توليفة من الجينات الميكروبية التقليدية ، طرق ال د ن أ المعالج ، أو بالاختيار · وتستخدم طرق العلاج الحيوى النموذجية مجموعة منتخبة من الكائنات العضوية ، بدلا من كائن عضوى واحد ، والتى تستطيع تحفيز تحلل مركبات مختلفة من ملوث ، أو تستطيع ان تؤدى أجزاء مختلفة من تحلل جزىء معقد · وبالرغم من ذلك فان بعض الجزيئيات لاتستجيب للتحلل تماما — PCBs يمكن ان ينزع عنها التكلور عن طريق البكتيريا اللاهوائية المسيرة (البكتيريا التى تقتل بالأكسجين) ، ويتحلل الهيكل الكربونى عن طريق البكتيريا الهوائية (الكائنات العضوية التى تحتاج الى الهواء) : وبالرغم من انه يبدو واضحا أن هذين النوعين من البكتيريا لايمكن أن يعملا فى موقع واحد ·

٢ — تلقيح البيئة : الكائن العضوى الدقيق الذى أدخل الى الموقع ، يكون عادة مع خليط من مادة مغذية لكى تساعد على نموه وتشجيعه على تحليل المركب المستهدف · ويعتبر الأكسجين عادة عاملا محددا ، حيث ان معظم أهداف العلاج الحيوى تعتبر مركبات معقدة ذات أساس هيدروكربونى والتى يجب ان تتأيض عن طريق الأكسدة : ويضاف النتروجين والفوسفور عادة ، بحيث ان النمو البكتيرى يكون محددا بتوفــر الكربون · وعلى هذا فان البكتير يكون واقعا تحت ضغط اختيارى مستمر ، لكى يستغل كل الكربون المتوفر فى التربة من أجل نموه ، بالاضافة الى وجود المركب المستهدف · وهذه المرحلة من العلاج الحيوى تعتبر من الأهمية مثل تحديد الكائن العضوى المناسب ، وتتطلب معلومات أساسـية عن الفسيولوجيا الميكروبية ، وعلم التبيؤ **(Ecology)** (*) ·

ان السبب الأساسى لفشل مشروعات العلاج الحيوى العملية ، هى ان الكائن العضوى المنتخب لايستطيع ان يقوم بعملية الهدم بالمعدل المفيد فى الموقع ، الا أن أداءه فى المعمل ، يكون أداء فعالا · وتعتبر التربة الطينية على سبيل المثال مكانا فقيرا من الناحية العملية بالنسبة للعلاج الحيوى: حيث انهـا تكون منضغطة بطريقة مكثفة ، ولا يستطيع الماء التخلل اليها بسهولة ، كما يستحيل تخلخل الهواء فيها ·

والمركبـات المثـالية المستهدفة هى ، المركبـات المكلورة الاروماتية (بالرغم من أن تصرف الـ PCBs قد لاقى نجاحا محدودا) ، مثـل كلوريد الفينيل ، البقايا المذيبة ، كسور البنزين ، والبترول الخام · وقد أحـدثت شركة (ألفــا البيئية) ضجيجا هائلا فى عنـاوين الصحف الرئيسية فى مناسبات عديدة ، عندما انتجت مستحضرات البكتيريا الآكلة

(★) انظر علم التبيؤ فى ملحق الكتاب ·

للبترول ، التى تستخدم فى هضم البترول المسفوح على سطح البحار ، وتحويله الى جزيئيات قابلة للذوبان فى الماء ، وتستطيع أنواع أخرى من البكتيريا ان تهضمه • ان أهم استخداماتها الشائعـــة ، كان فى حرب الخليج عام ١٩٩١ • وهذا التحلل للمركبات الى كتلة حيوية ، يعتبر نوعا من الانحلال العضوى • والمواد الأخرى غير العضوية يمكن تغييرها احيائيا أيضا اذا كان المنتج النهائى ليس من النـــوع السمى أو المتطاير : وقد استخلص السلنيوم (عنصر لافلزى) من التربة بتحويله الى مركبـــات متطايرة أو سلنيوم أولى ، واستخلصت النترات من مخلفـــات المجارى بواسطة الاختزال العضوى الى غاز النتروجين منذ عشرات السنين •

اذا كانت بالموقع المستهدف نسبة تلوث عالية ، أو كان باردا جدا أو جافا جدا ، بحيث لا تستطيع البكتيريا أن تنمو فيه ، وحينئذ يمكن وضع التربة فى مفاعل حيوى خزانى ، واجراء المعالجة الحيوية فيه • وهذه المفاعلات الحيـــوية ، تعتبر أساسا خزانات معزولة ، والتى توضع فيهـــا التربة أو المخلفات مع الملقح البكتيرى، ويدفع الهواء للاحتفاظ بالكتلة بالأكسجين• واستخدم (**بيتر وايلدر**) فى هامبورج مفاعل خزان ذى أساس من الغشاء الحيوى لاستخلاص الهيدروكربونات الاروماتية ــ وبصفة خاصة البنزول ، التولين ، والزيلين ، وخليط BTX ــ من مخلفات الموقع الارتشاحى • وقد استخدم غشاء من الكائنات العضوية النامية على غشاء مسامى ، من أجل الامساك بالهيدروكربونات المتطايرة من الماء •

أجهزة الاحساس الحيوية BIOSENSORS

أجهزة الاحساس الحيوية ، هى أجهزة تستخدم عنصرا عضويا ، كجزىء أساسى من جهاز الاحساس • والالكترود ، على سبيل المثال ، قد يحتوى على انزيم متجمد فوق سطحه ، بحيث انه يولد تيارا أو فولطية كلما صادف ركيزة انزيمية • وتوجد عدة رتب من جهـــاز الاحســـاس الحيوى :

١ ــ الأجهزة التى أساسها الترانزستور ذو مجال التأثير الأيونى الحساس (ISFET) •

٢ ــ أجهزة الاحساس الفيزيائية (والتى تشتمل على الأجهزة المختصة بخرج الحرارة والكتلة) •

٣ ـ الالكترودات الانزيمية ٠

٤ ـ أجهزة الاحساس الحيوية ذات الخلية المتجمدة ٠

٥ ـ أجهزة الاحساس المناعية (انظر موضـــوع أجهزة الاحساس المناعية ص : (٢٣٧) ٠

٦ ـ أجهزة الاحساس الحيوية الضوئية ٠

وتستخدم أجهزة الاحساس الأخرى مجس ال د ن أ كعنصر عضوى أو حتى الكائنات العضوية المتعددة الخلايا مثل دافينيا (جمبرى صغير يعيش فى الماء العذب) أو سمك السلمون المرقط ٠

وأجهزة الاحساس لها من الفاعلية لأن تكون شديدة الحساسية ، وطرقها الخاصة فى اكتشاف شىء ما ٠ ومع ذلك فان تطبيقاتها العملية ، يعوقها العنصر العضوى الذى يكون لديه قابلية للهدم من كل شىء يكتشفه ٠ وعلى ذلك ، فانه عند الاستخدامات التجارية ، فان نظام جهاز الاحساس ، يجب أن يكون اما رخيصـــا جدا ، ويمكن استبداله أو قادرا على العمل بصفة مستمرة لفترة من الوقت ، ومن الصعب أن يتم صـــنع كل أجهزة الاحساس تقريبا بكميات كبيرة ، حيث تدوم فقط لبضعة قياسات قليلة ٠ والمشاكل الرئيسية التى تم اكتشافها هى :

(أ) الثبات : ينفجـــر العنصر العضـــوى تمـــاما مع الاستخدام ٠ والبعض منها ينفجر فى دقائق معدودة ، فى الوقت الذى تستغرق فيه مدة العمل ، عدة أيام أو أســـــابيع ٠ وان الأبحاث التى أجـــريت على أجهزة الاحساس الحيوية كانت تدعى ان الثبـــات قد يستمر لمدة أسابيع من العمل ٠ وهذا يعنى انهم قد استعملوا الأجهزة مرة واحدة فى اليوم ثم حفظوها فى ثلاجة بين فترات الاســـــتعمال ، وتعالت الصيحات بسبب استخدامها ٢٤ ساعة فى اليوم ٠

(ب) حياة الترف : وفى الوقت الذى تعمـــــل فيـــه الأجهزة فان الالكترود يكاد ينفجر ، الا اذا تم تخزينه فى ثلاجة أو فى الحالات القصوى فى مجمد ٠ وتعتبر هذه الطريقة عديمة الجدوى اذا كان الجهاز سيباع فى أحد المحلات العادية ٠

(جـ) القابلية للتصنيع : معظم أجهزة الاحساس الحيوية يصعب تصنيعها ، وعمل خط تجميع لها ، لكى يتم انتاجها بطريقة تجارية ، حيث يتطلب ذلك أسلوبا مجددا تماما فى تصنيعها ، وحتى أجهزة الاحساس

التجارية الناجحة ، يعتبر من الصعب تصنيعها بكميات كبيرة ، وتعتمد فى ذلك على الطريقة التى تصنع بها ٠

والاستثناء المهم الشهير ، هو **(جهاز الاحساس الحيوى الجلوكوزى)** ، وهو الكترود انزيمى يكون مبنيا أساسا على جلوكوز الاكسيداز ، ويتم تسويقه بطريقة تجارية بواسطة العديد من الشركات ، خصوصا Exactech ، ويستعمل كجهاز اختبار لقياس مستوى الجلوكوز فى الدم ٠ وقد تم تصنيع هذه الأجهزة ، بينما فشلت الأجهزة الأخرى ، لأن كمية الجلوكوز المطلوب قياسها تعتبر كميات كبيرة ، (ومن ثم فان الالكترود ، يجب ألا يكون حساسا جدا) ، وان انزيم جلوكوز الاكسيداز يكون ثابتا بطريقة فريدة ٠

الامتصاص الحيوى BIOSORPTION

الامتصاص الحيوى ، هو عملية فصل (فصل من محلول) المواد الكيميائية ، والتى تكون معادن ، بواسطة مواد ذات أصل عضوى ٠ وقد كثر الحديث عن الامتصاص الحيوى ، والقليل منه تم استخدامه لازالة مواد من مخلفات أو لتنقية الفلزات النادرة ٠

والعديد من الكائنات العضوية لها عناصر ترتبط بأيونات الفلز : وعلى سبيل المثال ، فان مصفوفة العظام البشرية ، ترتبط بالاسترنشيوم (عنصر فلزى اشعاعى) بطريقة فعالة ٠ وفى بعض الحالات تعتبر عملية نشطة ـ ويستخدم الكائن العضوى الطاقة لأخذ الايونات الفلزية للداخل وحجزها فى صورة غيرقابلة للذوبان ٠ وفى الحالات الأخرى تكون العملية غير نشطة ـ وتلتصق الفلزات طوعا ، مع المادة التى يصنعها الكائن العضوى ٠ وفى كلتا الحالتين ، تختار الكائنات العضوية التى تستطيع ان تراكم المزيد من الفلز المستهدف ، أو تكوم أحد الفلزات بعينها ٠ وبالنسبة للاستخدامات الصناعية ، فان البكتيريا أو الخميرة ، تعتبر هى تقريبا الكائنات العضوية المستخدمة ، الا ان هناك كائنات عضوية عديدة أخرى مثل البروتوزوا (كائنات بسيطة) ، والنباتات البسيطة ، وحتى الأشجار ، يمكنها ان تراكم كميات فعالة من الفلزات ٠

وتبين الطرق التى تراكم فيها الكائنات العضوية الأيونات الفلزية ، طريقة ترسيبهم على هيئة فوسفاتات أو كبريتيدات ، بواسطة ضخهم فى

قطاعات خاصة من الخلية • وتشمل الأنظمة المؤثرة على البروتينات التى تربط الفلز بطريقة خاصة (وعلى سبيل المثال ، فان metallothioneins - وهى البروتينات المحتوية على الكبريت الموجودة فى العديد من الكائنات العضـــــوية) ، اللجنين (من الخشب) ، كيتين ، كيتوزان ، وبعض المشتقات السيلليوزية •

الامتصاص الحيوى ، يعتبر ظاهرة بيولوجية ، وتعتبر مهمة بسبب نفاذ بصيرتها فى الكيفية التى تتغلب بها الكائنات الحيـة على السموم المعادنية ، نقص المادة الغذائية الأساسية ، الخ • ويمكن تكييفها أيضا للاستخدام الصناعى كنظام للتنقية ، بواسطة تجميد الكائنات العضوية على مرشح أو داخل كريات صغيرة ، باستخدام أجهزة اعادة الدورة التى تمرر الماء لكى يعالج من خلال فرشة من البكتيريا داخل مخمر ، أو باستخلاص المادة المتصة حيويا من الكائن العضوى واستخدامها على حالتها • وهذا الاختيار الأخير يسمح لنظم الامتصاص الحيوى غير المكروبية : الكيتين على سبيل المثال ، يمتص عددا من أيونات الفلز ، وينتج من بقايا أصداف برغوث البحر •

ومن أحد الأهداف العامة للتخلص من البقايا ، هو ازالة الفلزات الثقيلة من الماء المتخلف من العمليات الصناعية وخصوصا أنهار المخلفات النووية ، حيث توجد الفلزات فى تركيزات منخفضة ، لكنها تعتبر العنصر الأكثر خطورة فى الماء ويوجد أيضا اهتمام كبير فى استخدام الامتصاص الحيوى لتنقية الفلزات الثمينة مثل الفضة والذهب من الخامات منخفضة الدرجة ، عن طريق استخلاص الفلز من الخام ، ثم تركيزه عن طريق استخلاصه بالترشيح ، باستخدام الامتصاص الحيوى •

كى يكون الامتصاص مفيدا ، فانه يجب أن يكون فعالا وموضوعيا بالنسبة لازالة الفلزات من مخلفات الجداول المائية ، فان الازالة يجب أن تتم بنسبة ٩٠٪ فعالة ، لكى تكون مناسبة صناعية ، ويجب أن تكون الكائنات العضـــوية أو البوليمرات ، قادرة على ازالة على الأقل ١٥٪ من وزن الفلز • ان أى نظام غير فعال يكلف أكثر عند استخدامه عن الطرق التقليدية (مثل تبادل الايونات المعدنية) • ان الفاعلية بالنسبة لاستخلاص الفلز ، تعتبر منخفضة ، وتعتمد على أهمية الفلز ، لكنها يجب ان تكون موضوعية تماما : ولا توجـــد أهمية من تنقية الذهب اذا قمت بتنمية الرصاص معه • بالاضافة الى كونه يعتبر محسنا عن طريق نظم الاستيلاد والاختيار ، ان الامتصاص الحيوى يمكن تحسينه (من حيث المبـــدأ) عن طريق الاستغلال الجينى ، عن طريق تغيير بنيـة البروتينـات الرابطة بالفلز مثل metallothioneins ، أو عن طريق الانزيمات التى تصنع المواد

الأخرى مثل chitosans أو مادة الخشبين • بالرغم من انه قد جرى الحديث عنها كثيرا ، فان الامتصاص الحيوى ، لم يتم عادة فهمه الفهـــم الصحيح لعمل دراسات الجدوى من الهندسة الوراثية بعد •

فيتـــامين ب المـــركب BIOTIN

فيتامين ب المركب ، هو مرافق انزيمى طبيعى ، يظهـــر فى بعض أماكن غير متوقعه من التقنية « كنظام تسمية » • ويرتبط البيوتين بالعديد من الجزيئات الضخمة المختلفة عن طريق التفاعل الكيماوى ، فى عملية تسمى ب (Biotinylation) • وبروتين أفيدين (يصنع عادة من بياض البيضة) أو نسخته البديلة البكتيرية ستربتافيدين ، ترتبط بالبيوتين بطريقة محكمة — أكثر قوة من ارتبـــاط الجسم المضاد بموروثه المضاد • ويمكن عنونة الافيدين بانزيم ، مجموعة فلورية ، عقد ملونة ، الخ • ثم بعد ذلك تبحث وتتعرف على جزيئيات ال (biotinylated) ، ولا يلتصق بأية مجموعة أخرى • ويمكن تفضيل عند محاولة الربط بانزيم ، علامة فلورية ، أو علامة أخرى على الجزىء الكبير مباشرة ، لأنك (١) تستطيع جعل الكثير من البيوتينـــات ، على جزىء كبـــير عن الجزىء الانزيمى ، و (٢) يعتبر البيوتين ثابتا جدا ، ولذا يمكن معالجته بأقصى اس هيدروجينى هيدروجينى (PH) ، وغليه أو معالجته ، بينما يتحطم الانزيم بهذه الظروف •

الانتقـــال الحيـــوى BIOTRANSFORMATION

الانتقال الحيوى ، هو تحويل مركب كيميائى أو مادة الى أخـــرى باستخدام مادة حفازة عضوية : والمرادف القريب من هذا المصطلح هو الحفز الحيوى ، وعلى ذلك يمكن تسمية الحفـــاز المستخدم بالحفـــاز الحيوى • والحفـــاز الحيـــوى عادة يكون انزيما أو كائنا عضويا دقيقا ميتا كله ، يحتوى على انزيم أو عدة انزيمات •

ان اختراع الأجسام المضادة أو الأجسام الريبية ، سوف يعمق هذا التعريف الى حـــد ما • وتحـول احدى المواد الى مادة أخرى باستخدام الكائنات العضـــوية الحيـــة جميعها ، يسمى عادة بالتحول الحيوى (Bioconversion)

ويعتبر الانتقال الحيوى أحد المجالات الكبيرة للتقنية الحيوية التطبيقية (عند المقارنة مع التقنيات البحثية) : حوالى ٥٪ بالحجم من الانزيمات ، تستخدم صناعيا من أجل التحول الحيوى (ويستخدم الباقى تقريبا فى صناعة الغذاء ، أو فى المنظفات) • وهناك سلسلة طويلة من المواد يتم صنعها عن طريق الانتقال الحيوى ، بدءا من السلع مثـل شراب الأذرة العالى الفركتوز الى الكيماويات المتخصصة فى صناعة الأدوية • وبعض عمليات التحولات الحيوية مثل انتاج فيتامين ج ، تنتج آلافا من الأطنان من المنتج كل عام • وتتميز الانتقالات الحيوية عن الكيمياء التقليدية ، فى نوعية الانزيم • وقد تكون التفاعلات كالآتى :

١ ـ التجسيم النوعى ـ أى أنها تنتج فقط ايزومر ضـوئيا من المركب الكيرالى •

٢ ـ Regiospecific ـ أى انهـا تغير فقط جزءا واحـدا من الجزىء الكبير أو على الأصح المثلى (تمثيلى لحفر مسافة من الطريق) •

والاستخدام الرئيسى للانتقال الحيوى ، والتحليل • وهو الانتقال الحيوى الذى يأخذ خليطـــا مرازما من مركب كيرالى ، وتحويل أحـــد الايزومرات الضوئية الى مركب آخر • وهذا يعنى ان الكمياء التقليدية ، أو تقنيات الفصل ، تستطيع الآن ان تأخذ ماكان فى السابق خليطـــا مرازما وتنتج مركبا ضوئيا نقيا منه • ان نجاح أى انتقال حيوى فى صنع مركب مرازم ، يقـاس بالزيادة الـ enantiomeric للمنتج : وهى نسبة الكمية التى عن طريقها يكون أحد ال enantiiomers (الأقسـام الكيرالية) ، زائدا عن الآخر •

وتشتمل أهم الانتقالات الحيوية المستخدمة على :

١ ـ الاسيلازات (لتحلل كيميائيا الأحماض الامينية المخلقة) •

٢ ـ الاستيرازات والليبزات (لعمل سلسلة من الاسترات والليبيدات ، وتحليل الدهون الحمضية والكحوليات) •

٣ ـ بيتا ـ لاكتيمازات • والبنسلين اسيلاز (لعمـــل البنسيليسيات والسيلوسبورينات) •

٤ ـ البيبتيدازات والبروتيزات (لعمل البيتيدات) •

٥ ـ انزيمات الانتقال المجسم (لعمل المشتقات المجسمة) • وهى التى تستخدم دائما كائنات كاملة ، حيث يستخدم العديد من الانزيمات ، فى كل انتقال حيوى •

انظر أيضـــا الجلوكسيدات ص : ٢٠٥ ، الليبازات ص : ٢٥١ ، البروتيازات ص : ٣٢٣ •

الأيدية ص : ١١١ •

اضـــطرابات الـــدم BLOOD DISORDERS

هناك سلسلة من أمراض الدم التى يسعى علماء التقنية الحيوية الى دراستها • الأنواع الرئيسية هى :

١ ـ **الهيموفيليا** : الدم سوف لا يتجلط ، عند الاصابة بهذا المرض لأن جين أحد البروتينات المستخدمة فى عملية التجلط ، يعتبر معيبا • العديد من عوامل تجلط الدم (عامل VII, VIII, IX) قد تم استنساخها وتستخدم كعقاقير حيوية لعلاج الأمراض الموروثة •

٢ ـ **مرض الخلية المنجلى ، الثلاسيميا** (الفا وبيتا) • ويسبب هذا المرض تغيرا احيائيا فى جينات الهيموجلوبين ، وهو البروتين الأحمر الموجود فى خلايا الدم بتشجيع انتاج الدم الموجود به الاريثروبيوتين ، واحلال الهيموجلوبين المصنوع عن طريق الخميرة • وأخيرا العلاج الجينى لاحلال الجين ، قد تم اقتراحها وتجريبها جميعا على النماذج الحيوانية •

٣ ـ **الليوكيميا ، الانيميا** : وهناك سلسلة كبيرة من الاضطرابات ، التى ينتج فيها أحد الأنواع العديدة لخلايا الدم ، بكميات غير مناسبة • وفى حالة الأنيميا يكون هناك نقص فى خلايا الدم الحمراء التى يتم انتاجها• والليموكيميا تعتبر من الأمراض ، نوعا من أمراض السرطان ، التى ينتج فيها أحد أنواع الخلية البيضاء ، بكمية كبيرة جدا ، وتضر عادة جميع أنواع الخلايا الأخرى ، ويمكن علاج الليوكيميا عن طريق تقنيات الأنواع المنقولة ، التى تشتمل على نقل خلايا نخاع العظام المتحولة وراثيا ، لتعزز انتاج النوع

الناقص . ويمكن تعزيز الانتاج أيضا عن طريق عوامل النمو المناسبة ، وعن طريق عوامل تكون الدم (العوامل التى تعزز تركيب كريات الدم الصانعة للدم فى نخاع العظام) : وتم صنع العديد من هذه العوامل كعقاقير حيوية فعالة .

منتجـــات الـــدم BLOOD PRODUCTS

هذه المنتجات كانت أصلا عقاقير حيوية ، يصنعها الدم البشرى ، مثل عامل تجلط الدم VIII الذى يستخدم فى علاج مرض الهيموفيليا . هذه المنتجات المســـتخرجة ، يتم صـــنعها عادة عن طريق سلسلة من الترشيحات والخلاصـــات المذيبة . و « منتجات الدم الرئيسية » فى هذه الفئة هى :

١ ـ **مصل الالبومين البشرى** : وهو المنتج الدموى الرئيسى من حيث الحجم ، ويستخدم فى انتاج بدائل الدم ، ومعدلات نقل الدم بالانسماج .

٢ ـ **جلوبينات جاما البشرية** : وهى مستحضرات الجسم المضاد ، وتستخدم طبيا لاعطاء الناس مستوى عاليا اضافيا من الأجسام المضادة (الجلوبينات المناعية) ، عند تعرضهم الى أمراض معينة فريدة .

ان مصطلح « منتجات الدم » يستخدم للاشارة الى العقاقير الحيوية ، التى تؤثر على الدم أو الخلايا التى تصنع . وهى تصنع أيضا عادة عن طريق هذه الخلايا ، ولكن بكميات صغيرة ، بحيث ان استخراجها من الدم ، يعتبر طريقة غير عملية . ولذا فانها تصنع بطرق الهندسة الوراثية .

ومن بين فئة منتجات الدم من **العقاقير الحيوية** التالى :

١ ـ مكونات التجلط (Thrombolytics) : هى عقاقير مثل منشط انسجة جينات البلازما (tPA) التى تنتجها شركة جينتك ، وواحد من منتجيها الاثنين (النوع الآخر هو هرمون النمو) ، الاستربتوكيناز ، الأميناز (الذى تصنعه سميث كلاين بيتشام) . هذه المنتجات التى تحلل تجلط الدم فى الشرايين ومن ثم تستخدم كعلاج للأزمات القلبية .

٢ ـ **عوامل التجلط** : المعامل VIII و IX لعلاج الهيموفيليا ، ذلك المرض الذى تغيب فيه هذه البروتينات . وتقوم شركة (باكستر للرعاية الصحية ومايل انك) بتطوير العامل المعالج VIII .

٣ ـ **الأريثروبتين (EPO)** : ويقوم هذا العقــار بتحفيز النخاع العظامى لانتاج المزيد من خلايا الدم الحمراء ، وقد كان هذا العقار مثار جدل اختراعى عنيف (انظر الاختراعات ص : ٢٩٥) ٠

٤ ـ .G-CSF, GM-CSF ، الخ (عوامل تحفيز المستعمرة) : وتعتبر هذه سيتوكينات ـ وهى مواد تصنعها الخلايا المناعية لتنظيم وظيفة الجهاز المناعى (انظر السيتوكينات ص : ١٣٠) ٠

منتجــات الدم الحيوانية ، وخصوصا الأنواع الجنينية ومصل دم العجل الوليد ، تستخدم أيضا فى صناعة التقنية الحيوية : وتستخدم الأمصال كمادة اضافية للوسط المستخدم لاستنبات سلســلة من الخلايا الثــــديية ٠

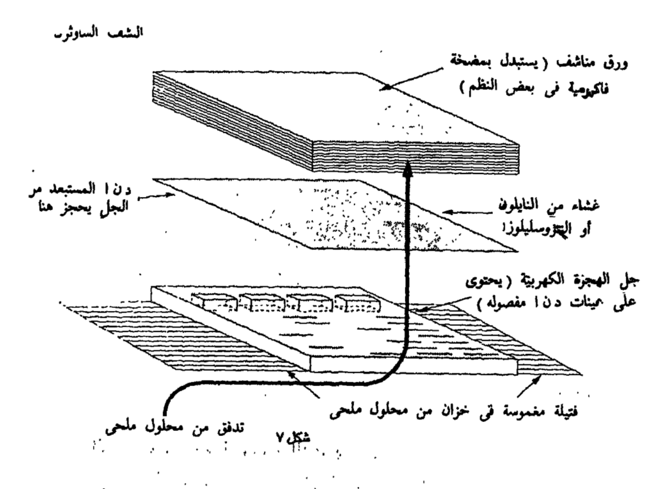
تقنيات البيولوجيــا الجزيئيــة BLOTS

هى سلسلة من تقنيــــات البيولوجيــا الجزيئية تســـمى Blots وتشـــترك جميعها فى مظهر عام ٠ ومن البـــداية ، توجد الجزيئيات البيولوجية فى مصفوفة هلامية الشكل ، ويحدث نتيجة الانفصال عن طريق الهجرة الكهربية لمادة الجيلى غالبا ، أن تنتقل محتويات الجل بعد ذلك على غشاء مسامى ، وهو غالبا مادة مشتقة من الورق أو شبكة نايلون٠وقد كان هذا الأسلوب يتم بطريقة تقليدية للسماح للســـائل بالانسياب خلال الجيلى ، ثم الغشاء ، ثم الى كومة من ورق المناشف التى تعمل كالورق النشاف ـ وتنتقل الجزيئيات الحيوية مع السائل الى ان تلتصق بالغشاء ٠ **والآن** ، يستخدم ، النشف الكهربى (electroblotting) الذى يستخدم مجالا كهربيا لدفع الجزيئيات خارج الجيلى والنشف الفراغى (الذى يستعمل الامتصاص) وبمجرد أن توضع فوق الغشاء ، فان الجزيئيات التى تتحلل بالتقنيات سوف لا تعمل مع الجيلى الأصلى ، مثل الأجسام المضادة الصبغية أو تهجين ال د ن أ (انظر مجسات ال د ن آ) ٠

والتغييرات فى هذا الموضوع تعتمد على الجزيئيات :

١ ـ **النشف الساوسرن** : وهذا الاسم نســـبة للبروفيســـور أ٠ د سوسرن ، والجيلى هنا هو نظام الهجرة الكهربية لل د ن أ ولذا فان الجزيئيات المنقولة هى جزيئيات د ن آ ٠

انظر الرســـم ٠



شكل ٧

٢ ـ **النشف النورسن** : وهو مشابه غالبا للنشف الساوسرن ، الا أن الجزيئيات فى هذه الحالة هى جزيئات ر ن أ ٠

٣ ـ **النشف الويســـترن** : والجزيئيات هى بروتينات ، تكون مفصولة أيضا بجيلى الهجرة الكهربية ٠ والاستخدام الشائع لها هو فصل البروتينات حسب الحجم عن طريق الهجرة الكهربية ، ثم تحديدها بعـد ذلك بواسطة تفاعلها مع جسم مضاد ٠

٤ ـ **النشف الساوث ويسترن** : وهو متغير عن النشف الساوثرن يستخدم لايجاد الجزيئات البروتينية التى تلتصق بجزيئيات ال د ن أ :

(وقد بذلت محـاولات مستميتة للحصـــول على الشىء الذى يسمى بالنشف الايسترن ، ولم يكتب لها النجاح) ٠

٥ ـ **النشف النقطة** : وفى هذه الحالة ، ينقط د ن أ أو ر ن أ أو البروتينات مباشرة على الغشاء السائد ، بحيث تكون بقعا متميزة ٠ وأيضا النشف المخرم ، حيث تطبق العينة من خلال خروم من خلال المشعب لكى تعطى نقطا بيضاوية أو مستطيلة من العينة والتى يسهل قياسها ٠

٦ ـ **نشف المستعمرة** : وتكون الجزيئيات فى هذه الحالة (د ن أ عادة) تأتى من مستعمرات البكتريا أو خميرة نامية على طبق بكترولوجى · والأنواع المتغيرة (تسمى البلاك لفت) يمكن استخدامها أيضا للفيروسات ·

ومع اختراع ال PCR كان هناك هبوط فى استخدام النشف السوثرن والنورثن ، بالرغم من ان هذه لا تزال تستخدم بكثرة ·

انظر أيضا مجسات ال د ن أ ص : ١٤٣ ·

الهجرة الكهربية للجل ص : ١٨٢ ·

عمليات التهجين ص : ٢١٩ ·

هرمون النمو البقرى BST

السوماتوتروفين البقرى ، الذى يسمى أيضا بهرمون النمو البقرى· هذا البروتين الهرمونى يوجد بشكل طبيعى فى الماشية ، وهو النسخة المطابقة لهرمون النمو البشرى ، الذى يعتبر أحد المنتجات الدوائية الأولية · وقامت شركة مونانتسو باستنساخه وتعبيره بكميات كبيرة ، وتسويقه كمنتج زراعى لتحسين معدل النمو والبروتين : لزيادة نسب الدهون فى ماشية المزرعة ، وتحسين ادرار اللبن ·

وتوجد مؤسسات خدمية لرعاية الحيوان فى هذا الخصوص ، والاهتمام بالصحة ، بخصوص الامكانات التى سيضيفها ال BST الى الالبان أو اللحوم ، وبالتالى الى الناس ، وعلى وجه الخصوص الامكانية التى يعطيها ال BST لتحسين ادرار اللبن ، الذى سوف يدخل فى اللبن الذى يقدم للأطفال ، قد أثبت كسلاح قوى ضد مانسانتو ، كواحد من المطورات الأساسية ل BST للاستخدام الزراعى · وقد اتهمت مونسانتو أيضا ، بأنها تعامل الأبقار كآلات منتجة للألبان فقط (انظر معامل السماحية ص : ٤١٥) ، وقد أصبح الجدل عالى النبرة

من المناضلين من كلا الجانبين ، الذين يرون أن الحالة تجـربة لتطبيقات التقنيـــة الحيـوية على الصــناعات الغـذائية والزراعية • وقد صرح باستخدام هرمون النمو البقرى ، الاتحــاد الســوفيتى ســابقا ، تشيكوسلوفاكيا ، بلغاريا ، جنوب أفريقيا ، المكسيك ، والبرازيل • بينما فى عديد من الدول الأخرى ، منع الجدل القائم على هذا العقار أية موافقة لاستخدامه • وهنـاك جدل قائم أيضا بخصـوص الميزة التى سيعطيها هذا ال BST للمستهلك ، خصوصا فى أوربا ، حيث يوجد هناك فائض فى انتاج الألبان عن حاجة المجتمع الأوروبى (Quota) • بالرغم من أن هذا العقار سيسمح بانتاج نفس كمية اللبن من خلال عدد قليل من الأبقار وكمية أقل من الطعام •

C

الأجســام المضــادة الحفازة CATALYTIC ANTIBODIES

الأجسام المضادة الحفازة ، والتى تسمى أيضا بالانزيمات البعيدة (abzymes) هى أجسام مضادة وهى التى مواقع ارتباطها ، بدلا من ارتباطها بطريقة مجهولة بالجزىء الهدف (الموروث المضاد) ، فانها تحفز التفاعل ٠ وعادة فان الأجسام المضادة ليست لديها خاصية النشاط الحفزى ٠

وفى فترة الأربعينات ، اقترح (لونس بولنج) أن الانزيم هو عبارة عن بروتين ، والذى ارتبط ، وثبت حالة انتقال التفاعل ٠ وبتثبيت حالة الانتقال ، فان الانزيم قد صنع التفاعل من الركيزة الى منتج أكثر احتمالا ، ومن ثم أصبح التفاعل أسرع ٠ وفى فترة الستينات ، اقترحت أبحـاث عديدة ان الجســم المضاد الذى ارتبط بحالة انتقال التفاعل ، سوف تحفز هذا التفاعل ٠

ومع ذلك ، فأنه ليس من الممكن عزل حالة انتقال التفاعل ٠ ولذا فان رفع الجسم المضاد ضده يعتبر مستحيلا ٠ وهناك حل تقريبى وهو رفع الجســم المضــاد ، ضــد نظير حالة الانتقــال ، وحالات الانتقال النظيرة تعتبر غالبا صــادات قوية للانزيمــات (حيث انها تقلد حالة الانتقال التى يرتبط بها الانزيم) ، ومعروف منها أعداد كبيرة ٠

انظر الرسم رقم (٨) ٠

ركيزة ← منتج

انزيم سيرتبط بهذا المركب

ميثانول + حمض خليك ← حالة عبور ← خلات ميثيل + ماء

حالة عدم ثبات: عدة روابط كيميائية غير قانونيه .

تمثيل حالة العبور: المادة الكيميائية الثابتة التي تشبه حالة العبور

(شكل ٨)

ويمكن تخليق الآخرين عند الأخذ في الاعتبار آلية التفاعل . وعند رفع الجسم المضاد أحادى الأستنساخ ، ضد نظير حالة الانتقال ، فان الجسم المضاد الذى حفز موقع ربطه ، التفاعل المحدد ، يمكن تخليقه . وقد سجلت معدلات تعجيل التفاعل ٦ × ١٠^٦ ، لبعض التفاعلات .

الأجسام المضادة تستـــطيع أيضا العمل من خلال تقليل انتروبيا (عامل رياضي يعتبر مقياسا للطاقة غير المستفادة في نظام دينامي حرارى) التفاعل ، أى احضار جزيئين سويا بالتوجيه السليم ، للسماح بتفاعلهما . ويمكن تطبيق ذلك على الركيزتين من أجل تفاعل ، أو ركيزة وعامل مشترك . وقد تم عمل الأجسام المضادة الحفازة التى تحفز التفاعل من خـــلال هاتين الآليتين . (والانتروبيـــا في هـــذه الحالة هى الانتروبيا الكيميائية ، أى أنها لا نظام . ان جزيئين اصطفا بطريقة مضبوطة التفاعل ، يمثلان نظاما منضبطا تماما ـ انهما أكثر قابلية للتصـــادم بطريقة غير مناسبة ، أو بالفعل لا يصطدمان على الاطلاق . وعلى ذلك فان التفاعل يصبح له حاجز انتروبى عال ، والذى يقلله الجسم المضاد الحفاز ، بجعل

النظام أكثر انضباطا ـ انه يحضر المتفاعلين سويا فى الطريقة الصحيحة للتفـــاعل) ٠

كمـــا هو متوقع من الربوتين الحفاز ، فان الانزيمات البعيدة هى الأكثر تخصصا فى التفاعلات التى تحفزها ، التى تشتمل على اختيار أحد الايزومرات المجسمة فقط من الخليط المرازم ٠ والتفاعلات المحفزة حتى اليوم ، تشمل على عدد متنوع من تفاعلات الاستيراز والبيبتيداز ٠ ومن مميزات الانزيمات البعيدة من حيث المبدأ ، وهى ان الانزيم البعيد الخاص ، يمكن تخليقه من أى تفاعل ٠ وبالرغم من ان الانزيم يكون ايجاده لمثل هذا التفاعل ، فان ايجاده ، قد يكون مهمة كبيرة ٠ ان تقنية تخليق جسم مضاد ، والذى يتعرف على جزىء صغير معين (hapten) ، هو على النقيض مسألة سهلة جدا ٠

والأهداف المفضلة للانزيمات البعيدة تشمل على الانتقالات الحيوية ، وخصوصـا التفاعلات التحليلية ، وتطبيقات الأجهزة الحساسـة الحيوية ، حيث يمكن مضاعفة نوعية الأجسام المضادة بالسهولة النسبية لاكتشاف التفـــاعل الانزيمى ، والتطبيقـــات العقـاقيرية ٠ والأدوية على وجـه الخصوص ، حيث ان الانزيم الذى يتفاعل مثل بروتاز خاص جدا ليشق أى بروتين فى الجسم (مثل بروتين الغطاء الفيروسى أو بيبتيد الالتهاب) ٠ وتعد الأدوية أيضا ، بكميات كبيرة للسوق ، والتى تعتبر مطلوبة ، لكى تفى بالقدر الكبير من الوقت والمال المطلوبين ، لصنع نماذج بسيطة من الانزيمات البعيدة للعمل ٠

الهجرة الكهربية للمنطقة الشــعرية

CAPILLATRY ZONE ELECTROPHRESIS

وتسمى أيضا بالهجرة الكهربية الشعرية ، وهذه التقنية يتوقع لها النجاح ، فى جميع حقول التقنية الحيوية ، والكيمياء الحيوية ٠

والهجرة الكهربية للجيلى ، هى هجرة كهربية ـ انتقال الجزيئيات باستخدام المجالات الكهربية ـ ويؤدى فى مادة بوليمرية ٠ ويقوم البوليمر بعمل شيئين : أنه يحجز الجزيئيات عن طريق حجمها ، ويثبت المحلول الذى تحدث فيه الهجرة الكهربية ٠ وبدونه ، فان أى تذبذب خفيف أو حمل ، ســـوف يثير الجزيئيات الى أعلى ، وقابلية النظـــام على فصل الجزيئيات المتشابهه جدا سوف يهبط بطريقة واضحة ٠

ولما كان الفصل نتيجة معقدة لشكل الجزىء ، حجمه ، شحنته ، وكيفية تفاعله مع الجيلى البوليمر ، هذه التعقيدية تستطيع بنفسها أن تقلل نظام التحليل •

وقد استخدمت الهجرة الكهربية بدون الجيلى • وتسمى الهجرة الكهربية للمنطقة الحرة ، وتستخدم تيارا من الماء ، أو أحيانا عمودا من الماء ، بينما يحتوى القاع على المزيد من السكر أو الملح عن القمة ، والذى يكون نتيجة لذلك ثابتا أثناء التقليب • هذه المكونات الكثيفة قد تمت دراستها دراسة مستفيضة فى موضوع آخر (انظر الطرد المركزى ص : ١٠٤) وبالرغم من ذلك فان تأثير التقليب يبدو ملحوظا •

والهجرة الكهربية الشعرية ، هى الهجرة الكهربية للمنطقة الحرة فى انبوبة رفيعة جدا (الانبوبة التى قطرها الداخلى أقل من ١ مم) • وفى هذه الحالة فان تأثيرات التقليب ، تحدث بلا شك ، لكنها تثير فقط حجوما من المحلول أقل من قطر الانبوبة (أى أقل من ١ مم) ، ولذا فان تأثير التحليل يكون ضئيلا • ويمكن للهجرة الكهربية أن تدور بطريقة أسرع من الهجرة الكهربية التقليدية ، بحيث يمكن جعل الجزيئيات تجرى بطريقة أسرع ، ويعنى ذلك وضع فولطيه عالية عبر طبقة الجيلى،والتى تعنى مزيدا من التيار المار عبر الجيلى ، ومزيدا من الحرارة الناتجة فى الجيلى ، وفى النهاية تتغير طبيعة الجزيئيات البيولوجية أو يكسر خزان الجيلى أو يشتعل • وكتلة السائل فى الأنبوبة الشعرية ، من الصغر لدرجة أن الفولطيات العالية تنتج تيارات ضعيفة ، والحرارة الناتجة ، يمكنها أن تشع بعيدا عن الأنبوبة بسرعة • ولذلك فان الهجرة الكهربية يمكن أن تدار بسرعة كبيرة جدا ، فى أنبوبة شعرية طويلة جـــدا ، وبذلك تزيد التحليل •

ويوجد العديد من الأنظمة التجارية لأداء الهجرة الكهربية الشعرية للجزيئيات البيولوجية فى مجال الأبحاث •

نســـخة ال (د ن أ) cDNA

نســـخة ال د ن أ ، (أو المتممـــة لل د ن أ) • انهـــا نســـخة لل د ن أ من ر ن أ ، ويتم صنعها من ر ن أ باستخدام انزيم النسخ العكسى • وتعتبر هذه تقنية استنساخ الجين • وهناك سببان أساسيان للقيام بهذا العمـــل :

أولا : قد يكون جين الـ د ن أ نفسه غير معروف • وفى هذه الحالة ، فان نسخة د ن أ التى تعتبر نسخة من ر ن أ المرسل ، والتى تشفر عن بروتين معروف (أو عن بروتين ، يمكن قياس نشاطه ، عن طريق تفاعل جسم مضاد ، أو بسبب كونه انزيما) ، يمكن أن يعزل • حينئذ فان الـ د ن أ ، يمكن ايجاده باستخدام الـ (cDNA) كمجس •

ثانيا : ان العالم قد لا يريد الجين الأصلى • وتعتبر هذه حقيقة ، خصوصا ، اذا كان الهدف من استنساخ الجين ، هو تعديله فى داخل بكتير • فى هذه الحالة فان العالم يرغب فى قطاع من د ن أ يشفر عن البروتين محل الاختبار ، ولا شىء آخر • انه لا يريد (Introns) ، وهى الجينات المجاورة ، وهكذا بالنسبة الى استنساخ الجين • ان الـ cDNA هو أكثر تقريبا من هذا ، والذى يتكون من (خلية نبوية التنوى ، على أية حال) mRNA واحدة بدون انترون يشفر عن البروتين الواحد • وفى الغالب يتم ادخال cDNA مباشرة الى متجه تعديل ، واستخدامه لانتاج البروتينات المرغوبة من البكتريا •

وقد طرق الـ cDNA عناوين الصحف فى نهاية ١٩٩١ ، عندما أعلن كريج فنتور من المعاهدة القومية للصحة بالولايات المتحدة (NIH) ، عن اختراع مدعيـــا أن هنـــاك ٣٧٧ تسلسلا جديدا من الـ cDNA التى اكتشفها باستخدام آلية الـ cDNA المتعاقب ، (وادعى اختراعا تاليا يزيد عن ٢٠٠٠ تسلسل اضافى) • وبالفعل لم تكن التسلسلات cDNA كاملة ، حيث كانت عبارة عن قطاعات قصيرة من الـ cDNA تسمى بعلامات التسلسل التعبيرية ، والتى كانت بعيدة تماما عن تحديد cDNA جديد • وكانت فكرة المعهد القومى للصحة الأمريكى هى منح حق اختراعهم لفينتور لأنه هو الذى انتجهم ، بحيث انه اذا اكتشف شخص فى وقت ما هذه التسلسلات فانها ســـوف تعلن ملكيتها لهم • وقد اتخذ مجلس الأبحاث الطبى الاستشارى فى بريطانيا ، خطوة للاحتفاظ بتسلسلاته من cDNA التى انتجهـــا على نطـــاق كبير سرا الى ان يتـــم البت فى قانونية وقابلية الـ cDNA • ويبدو من غير المعقول ان اختراع الـ cDNA سيظل هكذا متجمدا فى شكله الحالى : وقد صرح فينتور بأنه لا يعرف ما الدور الذى تقوم به هذه الـ cDNA فى الخلية ، ولذا فانه غير واضح الاجراء العملى الذى يمكن ان تؤديه ان لم يتم القيام بالمزيد من الجهود البحثية فى هذا الشـــأن •

العديد من عمليات التخمير ، تنتج منتجات تعتبر داخل الخـلايا الميكروبية • والأمثلة على ذلك العديد من البروتينات المنتجة عن طريق الهندسـة الوراثيـة ، الانزيمـات ، والجزيئيات الكبيرة مثـل مواد الهيدروكسيباتيرات الجالة للدائن عضـويا (انظر موضوع المواد الحالة عضويا ص : ٥٣) • ومن الضرورى كسر الخلايا حتى يتم خروج هذه المنتجات • وتسمى هذه العملية بتمزيق الخلية •

والمشكلة هى ان هذه الخلايا ، وخصوصا الخلايا البكتيرية ، مصممة بطريقة خاصة من حيث النشوء لأن تكون غير قابلة للكسر • وعلى ذلك فانه يتطلب مزيد من الجهد لكسر تلك الخلايا ، وانه توجد خطورة كامنة من ان الجهد المبذول سيقوم أيضا بتمزيق المنتج داخل الخلية • وعموما فان الخلايا الحيوانية تعتبر من السهل كسرها ، بينما الخلايا النباتية تعتبر صعبة (حيث ان لها جدرانا قوية من حولها) والخمائر والخـلايا البكتيرية ، تعتبر أيضا صعبة الكسر • والطرق المستخدمة هى كالآتى :

* **الانحلال الذاتى (autolysis) : وهـذه الطريقة تغـير تمـاما الظروف ، بحيث ان الخلية تهضم نفسها • وهذه أبسط الطرق الممكنة ، بينما تعتبر هذه الطريقة غير مجدية بالنسبة الى المنتجاته البروتينية ، حيث ان الخلية تقوم بهضم نفسها من الداخل الى الخارج ، ومن ثم يتحلل المنتج قبل جدران الخلية •**

* الفعل الانزيمى : وهذه الطريقة تعتبر فعـالة جـدا ـ وتعالج الخـلايا بأن يقوم انزيم بتحليل بعض المكونات الرئيسية من جـدران خلاياها ، والتى تنتهى الى قطع صغيرة متساقطة • والانزيمات المستخدمة فى هذه الطريقة تسمى بالانزيمات المحللة (lysozyme) بالنسبة للبكتيريا وانزيمات الكيتين أو الانزيم الجلوكوزى بالنسـبة للخمـيرة ، والانزيم السيليوز بالنسبة للخلايا النباتية •

* المنظفـات ، القلويات ، الصدمة الازموزية (ماء نقى) انكماش بروتابلازما الخلية (المعالجة بتركيزات عالية من الملح) ، المذيبـات العضوية • أى من هذه المعالجات ، سوف يحفر ثقوبا فى الغشاء البلازمى ، تلك الطبقة الرقيقة من الليبيد داخل جدار الخلية والتى تحمل بالفعل محتويات الخلية داخلها (وعلى العكس فان جدار الخلية يقصد به ما هو خارج الخلية) ، واذا كان المنتج من الصغر (كما هو بالفعل مع البروتينات

هو الحال بالنسبة للخلايا الحيوانية) ، وبعد ذلك فان المنتج يتسرب ٠

* التجمـد ـ النشر : عملية التجمـد والنشر يمكن أن تكسر أى تركيب مثل البلورات الثلجيـة داخل المواد الرطبـة ، التى صنعت منها الخليـة ٠

* الطرق الميكانيكية : ومن أهم الطرق الواضحة هو كسر الخلايا بالطرق الميكانيكية ٠ ويوجد العديد من الطرق للقيام بهذا :

ـ الضغط الفرنسى : والذى يقوم بضغط الخلية خلال ثقب صغير عند ضغط عال والقسم الكبير من هذه الطريقة يسمى ب مونتون جولين هوموجينزر ٠

الطواحين ، والتى تهز فيها الخلايا بشدة ، مع مادة كاشطة ، أو عن طريق الكريات المعدنية أو القضبان ٠

المازجات ، وبطريقة تقليدية ، يستخدم المعمل ، مازجا يسمى مازج ورنج (وقد سمى هذا الاسم فى فترة الثلاثينات ، ويعد قائد فرقة نيويورك الموسيقية الراقصة ، هو الذى اخترعها أو اشتهر بها فى عمل الكوكتيل) ، ولكن هذا المازج يستخدم أساسا كمعالج للغذاء مع موتور قوى ٠

وهناك عدد من تقنيات تمزيق الخليـة ، تنتج الخـلايا التى تكون منحلة ٠ أى أنها ، تفتح بشدة ، لكنها لا تتمزق ٠ هذه المعلقات الخلوية ، قد تكون لزجة جدا ، ويرجع ذلك أساسا الى أن خلايا ال د ن أ لم تفتح عنوة ، وعلى ذلك فانها تتمدد خارج الخلية لتكون شبكة كثيفة متداخلة من الجزيئيات ٠ وعلى ذلك فان العديد من علاجات الخلية المنحلة تشتمل على خطوة المعالجة بانزيم النوية ٠ والنيكولازات هى انزيمات ، والتى تقوم بتحليل حمض النيوكليك ، والهدف هنا ، هو ايجاد انزيم نووى غير متخصص جدا ، والذى يقوم بتحليل أى حمض نيوكليك الى قطع صغيرة جدا ، وبطول عدة قواعد قليلة ، ثم تهبط بعد ذلك لزوجة المحلول بشدة ٠ ويقوم هذا بكسر ال ر ن أ فى المحلول ، والذى يكون موجودا بكمية أكبر من ال د ن أ (وبالرغم من أنه لا يشترك فى مسألة اللزوجة) ، وقد يصبح مشكلة فى خطوات التقنية المستقبلة ، اذا لم يتم تحليله الى قطع صغيرة ٠

ان اندماج خليتين مع بعضهما ، ينتج خلية جديدة ، والتى يكون لها كل المادة الوراثية للخليتين الأصليتين ، ومن ثم تعتبر نوعا جديدا من الخلايا ٠ ان القدرة على دمج أنواع مختلفة من الخلايا ـ من نفس الأنواع أو من أنواع مختلفة ـ قد تم استخدامها كثيرا فى أبحاث التقينة الحيوية ٠ وتشمل الطرق الشائعة المستخدمة على :

* الدمج الكهربى (انظر الموضوع رقم : ١٥٥) ٠

* الاندماج الوسيط لجليكول البولى اثيلين : والبوليجليكول ايثيلين هو البوليمر الذى يرتبط بالغشاء الليبيدى للخلاياويدمجه مع أى غشاء ليبيدى آخر حوله ٠ وعلى ذلك فانه يتوسط الاندماج لأى خلايا تكون مربوطة بغشاء ليبيدى (أي كل الخلايا الحيوانية ، والنبتات أو جبلات الخلية النباتية) ٠

* اندماج الفيروس الوسيط : بعض الفيروسات لها أغطية ليبيدية والتى تندمج مع غشاء الخلايا ، عندما يصيب الفيروس هذه الخلية ٠ واذا اندمج الفيروس مع خليتين فى نفس الوقت ، فانه حينئذ ســوف يصل بطريقة فعالة من خلال القنطرة الصغيرة للغشاء ٠ وعلى ذلك فقد استخدمت الفيروسات بطريقة مشابهة مثل البوليمر لدمج الخلايا ٠ والجدير بالذكر أن مقدرتها على الاندماج قد اكتشفت قبل اكتشاف البوليمرات الدامجة ، لكنه يفضل استخدام جليكول البولى اثيلين (BEGs) حاليا ، لأنه من السهل التعامل معها ، واحتمال الخطر منها قليل ٠

ويستغل اندماج الخلية فى تقنيات عديدة بجعل الأجسام المضــادة أحادية الاستنساخ ، معتمدا عليها فى عمل الاندماج بين الخلايا اللمفية وخط الخلايا المجمدة ٠ وقد استخدمت بعض الهندسة الوراثية النباتية دمج الخلية لتوليد النباتات المهجنة ، أى النباتات التى لهــا كل المادة الوراثية ، لنوعين مختلفين من الخلايا ، واللذين أصبحا نوعا واحــدا من الأنواع عن طريق دمج جبلات الخلية النباتية للنوعين الأصليين ، ثم اعادة توليد النبات من الناتج ٠ (وتعتبر هذه معضلة صعبة فى تحقيقها) ٠ والنباتات كثيرة الكروموسومات ، وهى النباتات ذات العدد غير العادى من الكروموسومات ، يمكن استنباطها أيضا عن طريق اندماج الخلايا من نفس النبات مع بعضها ٠

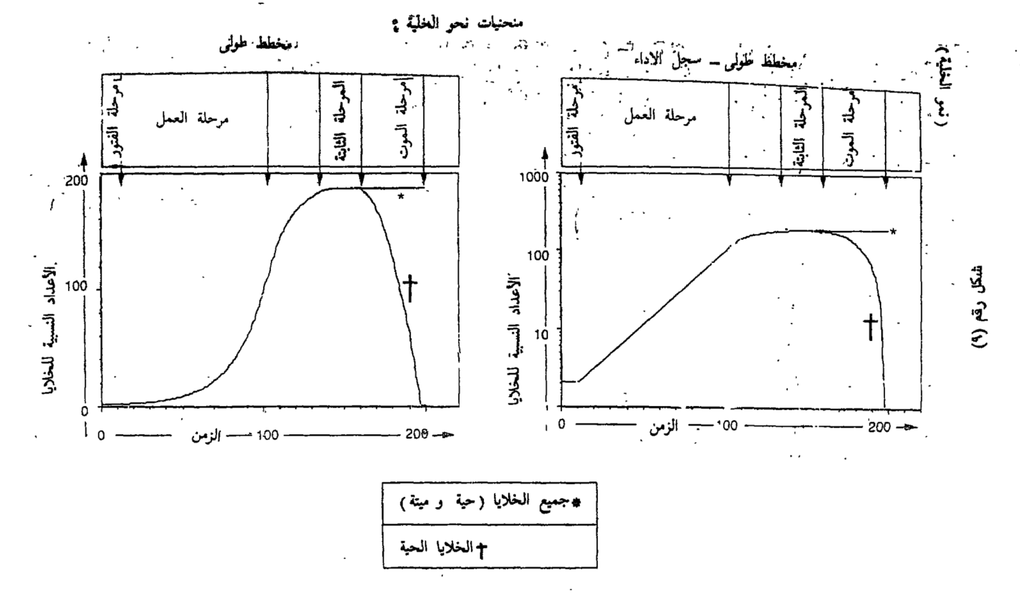
ان نمو الخلايا المعزولة فى مستنبت ، يتبع منحنى مميزا ، والذى يوضحه الشكل ٠ ومراحل المنحنى هى :

* مرحلة الفتور : وتحدث هذه المرحلة ، عندما تدخل الخلايا ، وسط نموها الجديد ، وهو الوقت المقطوع لها لكى تكيف نفسها على هذا الوضع الجديد ٠ واذا كان هذا الوقت مطابقا للوقت المتبع فى الوسط القديم ، فان مرحلة الفتور يمكن أن تختفى ٠

مرحلة العمل : وهى مرحلة النمو الرئيسية للمستنبت ، عندما تنمو الخلايا بطريقة عفوية ٠ وعندما تخط على مقياس لوغاريتمى (على يمين الشكل) ، فان مرحلة العمل تبين خطا مستقيما ٠

* الانتقال : وهى الفترة بين مرحلة العمل (والتى تدوم من دقائق الى أيام) والمراحل التالية ٠

* مرحلة السكون : وفى هذه المرحلة تتوقف الخلايا عن النمو ـ لقد وصلت الخلايا الى أقصى طاقة انتاج لنظام نموها لتحمل النمو ٠



منحنيات نحو الخلية :
مخطط طولى
مخطط طولى - سجل الاداء
مرحلة الفتور
مرحلة العمل
المرحلة الثابتة
مرحلة الموت
الأعداد النسبية للخلايا
الزمن
0
100
200
10
1000
* جميع الخلايا (حية و ميتة)
+ الخلايا الحية

شكل رقم (٩)

* مرحلة الموت : اذا لم يعط للخلايا الوسط الصحى ، لكى تبدأ النمو من جديد ، فانها حينئذ تبدأ فى الفناء • وتبقى الكتلة الكلية من الخلايا بلا تغير (الخط الأعلى) ، لكن العدد القليل من هذه الخلايا هو الذى يظل على قيد الحياة (الخط السفلى) ، على أساس أنها قد كانت تستطيع النمو اذا توفر لها الوسط الصحى للنمو •

ويختلف طول المراحل المختلفة اختلافا شاسعا تبعا الى نوع الخلايا • وعلى ذلك فان العديد من البكتريا الشائعة ، لها مرحلة ثابتة ، تدوم فقط يوما أو يومين قبل أن تبدأ مرحلة الفناء • وعلى النقيض ، فان الخلايا الثديية العصبية تستطيع أن تدوم الى مدة غير محددة فى المستنبت بدون انقسام • والخلايا الفردية المعزولة من البشرة أو العضلة ، والتى توضع فى وسط المستنبت قد تستغرق اسبوعا قبل ان تبدأ فى الانقسام — وخلية أ • كولاى الوحيدة ، لا يحتمل أنها قد تأخذ أكثر من ١٠ دقائق حتى تبدأ فى الانقسام •

والفكرة الرئيسية الأخرى ، فى دراسات نمو الخلية هى مضاعفة الوقت • وهو الوقت الذى تحتاجه مجموعة الخلايا حتى تتضاعف فى العدد ، وهو يساوى (بطريقة واضحة) الوقت الذى تحتاجه احدى الخلايا فى المتوسط لكى تكمل دورة حياة كاملة • وكلما كان الوقت المضاعف كبيرا كان معدل النمو منخفضا للمستنبت ، والوقت الأطول الذى سوف تقطعه الخلية الملقحة للوصول الى المرحلة الثابتة • ان مضاعفة الوقت ، يعتمد على ظروف النمو ، وعلى الكائن العضوى الذى ينمو — وبعض البكتيريا وخصوصا Clostridium perfringens ، يمكن أن يكون لها وقت تضاعف مدته ١٠ دقائق فى وسط المستنبت المناسب (ان معدل النمو يحدد أحيانا ك١/وقت التضاعف) • وبكلام محدد ، فان مفهوم مضاعفة الوقت يطبق فقط على الكائنات العضوية التى تنمو فى مرحلة العمل ، أى النمو العفوى •

ودورة الحياة هذه ليست هى نفسها كدورة الحياة الكلية ودورة شيخوخة الخلايا الثديية البدائية • وتبدأ الخلايا الثديية فى التوقف عن الانقسام ، عندما تستهلك أحد المكونات الحساسة فى وسطها الاستنباتى ، أو عندما تكون جيرانها غير مرحبة بها ومزاحمة لها • وبالرغم من ذلك اذا تم فصلها ووضعها فى وسط جديد (وهى عملية تعرف بفصل الخلايا) ، حينئذ تبدأ الخلايا السليمة فى النمو مرة أخرى • وتحدث الشيخوخة عندما يتم الفصل للخلايا عديدا من المرات والتى قد تصل الى ٤٠ — ٦٠ مرة ، فأنها حينئذ تبدأ فى التوقف تدريجيا ، ولا تستطيع الانقسام مرة أخرى ، بغض النظر عن الوسط الجديد الذى يتم وضعها فيه •

خـط الخليـــة CELL LINE

ان مصطلح خط الخلية ، يطبق عادة على الخلية الثديية المستنبتة فى الأنابيب الزجاجية ، خارج جسمها الثديى الأصلى · وبالرغم من ذلك فانه يمكن تطبيقه أيضـــا على الخلايا النباتية · ان خط الخلية ، هو مستعمرة من الخلايا ، أى الخلايا التى اشتقت من خلية واحدة · وقادرة على النمو بطريقة غير محدودة ، بينما الخلية الثديية المأخوذة مباشرة من الجسم لا تستطيع النمو · وعلى ذلك فان الخلايا يتم تخليدها ، أى تتحول من خلية ميتة (فى الوقت الذى تتوقف فيه أسلافها عن النمو بعد عدة انقسامات) الى خلية خالدة · ويمكن انجاز ذلك عن طريق نقل الخلية بواسطة فيروس ، مع ال د ن أ من جين ورمى أو بواسطة جينات التغير الاحيائى للخلية ، وأى شىء من هذا يمكن أن يستمر النمو ·

ويجب على خطوط الخلايا أيضا أن تكون مستقرة ، أى يجب ألا تغير خصائصها أثناء النمو · وقد يكون هذا شيئا صعبا · وبخلاف الخلايا العـــادية ، فان الخـــلايا الثديية التى يتم تخليـــدها ، لا تمرر غالبـــا كروموسوماتها بأمانة شديدة · ولذا فانها قد تفقد جينات لا تكون لها أهمية لحياة الخلية · وقد تكون هذه الجينات مهمة جدا بالنسبة الى عالم التقنيـــة الحيوية ، مثل تلك الجينات التى تقوم بصنع الأجسام المضادة فى خط خلية ال hybridoma · وقبل أن توصف مستعمرة الخلايا على أنها خط خلية ، فان على مخترعها أن يثبت أنها ثابتة بهذا المفهوم ·

انظر أيضا التخليد ص : ٢٣٠ ·
الصفة الوراثية ص : ٣٦٩ ·
النقل الاصابى ص : ٣٨٥ ·

حقــوق خط الخليــة CELL LINE RIGHTS

فى الوقت الذى يمكن فيه اختـــراع البروتين ، وتصـــبح ملكيته واضحة ، لا نزاع عليها ، فان ملكية نظام الكائنات الحية ، تعتبر موضوعا أكثر غموضا · وبصفة عامة ، فان النظام السائد يبدو انه يفترض أن أى كائن عضوى ، يجرى استنباطه ، يمكن أن يحصل على براءة الاختراع ،

اذا استغل هذا الكائن ، وقام بأداء أشياء نافعة ، بغض النظر عن كيفية أداء هذا الاستغلال ، أو صغر أو كبر هـذا الاستغلال • وعلى ذلك فان (ورم الفـأر) للجين العابر للفـأر ، يعتبر له جين واحـد جديد من بين ١٠٠٠٠٠ ، ولكنه لا يزال يعتبر كائنا جديدا ، وعلى سبيل المفارقة ، فان معظم الفئران والناس ، من المحتمل أن يكون لديهم على الأقل نصف دستة جديدة من التغيرات الاحيائية ذات الفسيولوجية الواضحة الفعالة ، والتى لم تظهر من قبل كنتيجة للتغير الجينى الطبيعى •

ان ملكية كائن عضوى جديد ، تبقى عادة مع العالم الذى اخترعها • وتبقى مع مصدر المادة للكائن الجديد : وحالة (moore) فى الولايات المتحـدة ، (عندما ادعى جون مور ان خط الخلية المستخدم فى استنساخ ال interfom ، كان مشتقا من خلية leukaemia شعرية ، كان قد عالجها فى عـام ١٩٧٨ ، ومن ثم كانت جزئيا على الأقل ملكه) • وقد انتهت القضية بأن مور ليست له حقوق على خطوط خلاياه • وفى معظم الدول فان الناس ليست لديهم حقوق على الأعضاء التى تزال أثناء الجراحة : ان لهم الحق فقط فى أن يقولوا ما حدث لأجسامهم فى حالة الوفاة •

ومن الطريف ، اذا كان قرار مور قد وجهه ضد شركة ساندوز أو جينتك (اللتين تملكان الآن خط الخلية) ، وعلى ذلك يكون للعديد من الناس ، حقوق على سلاسل كبيرة من الخلايا فى مجال الأبحاث والصناعة • ان أحفاد هينريتا لاكس ، مؤسس خط الخلية (HELA) منذ أربعين سنة ، سيصبح لهم الآن حقوق على الجزىء الفعـال من كل البيولوجيا الجزيئية وكتلة الخلايا ، والتى قد تزيد عن وزنها عندما كانت على قيد الحياة •

الطـرد المـركزى CENTRIFUGATION

هذا هو أحد تقنيات الكيمياء الحيوية الشاسعة ، وقد استغل كثيرا فى مشروعات التقنيـة ، وفى مجـال التقنيـة الحيـوية • والمصطلحات الرئيسية هى :

الطرد المركزى المقابل للنطاق VZ : يضع الطرد النطاقى العينة على قمة أنبوب ، ويوضـع الأنبوب فى الطارد ، الذى يدور بسرعة كبيرة لفترة محدودة من الوقت ، ثم فصلها بعد ذلك • ويترسب المنتج بعد ذلك بطريقة ما فى أسفل الأنبوب ، ويتم فصله عن بقية العينة • واذا أدير الطارد

لفترة طويلة جدا ، فان كل شيء يرسب في قاع الأنبوب • ويفصل الطارد النطاقي الأشياء تبعا لحجمها ، يدور الطارد الى أن تصل المحتويات الى وضع الاتزان ، وعلى سبيل المثال أن تكون طافية ، عند كثافة الطفو • ان الدوران الزائد لن يغير الانفصال • وهذا يرجع الى الآتى :

* كثافة المكونات : وفى هذه الحالة يكون المحلول فى أنبوبة الطارد مرتبا ، بحيث انه يصبح أكثر كثافة كلما اتجه نحو القاع • ويتم الحصول على هذا عن طريق تحليل شيء بداخله : السيليكا الغروية (percoll) لفصل الخلايا الثديية الحية ، السكروز ، لفصل قطع الخلايا ، كلوريد السيزيوم ، لفصل أحماض النيوكليك ••• الخ • وعندما يصل الطرد الى وضع الاتزان ، فان العينة يتم فصلها تبعا الى كثافتها ، والأجزاء الأكثر كثافة ، سوف تهبط الى قاع الأنبوب فى المحلول الأكثر كثافة •

* تثبيت كثافة المكون : تستخدم أيضا فى عملية الطرد المركزى ، بالاضافة الى الهجرة الكهربية للمنطقة الحرة ، وبعض أساليب الفصل الأخرى • وهنا مرة أخرى فان الأنبوب يكون بها سائل ذو كثافة متزايدة • ويكون عادة محلول السكر • وبالرغم من أن هذا لا يؤدى من أجل التأثير على الانفصال • لكنه يثبت عمود السائل ضد التقليب • واذا حدث ان قلب بعض المحلول خارجا عن طبقته الصحيحة ، حينئذ ستكون له كثافة مختلفة عن المحلول الذى حوله ، ولذا فانه سوف يغطس من حيث أتى •

* الدورات : معظم الطاردات تتكون من وحدة تشغيل (التى تمده بالطاقة ، وتتحكم فى سرعة الدوران •• الخ) ودوار توضع فيه العينة ، وتدار • ويكون الدوار غالبا قابلا للازالة ، ويركب فى طبق داخل الآلة • وفى حالة الطاردات فائقة السرعة (وتكون الطاردات فى هذه الحالة ، قادرة على الدوران من عشر الى مئات الآلاف من الدورات قدر قوة الجاذبية) ، ويكون الطبق من الحديد المصفح ، لكى يحمى القائم على التشغيل ، فى حالة فشل الدوار عن الدوران • وهناك خبر عن سفدبرج ، الذى قام بتطوير الطرد المركزى الفائق ، من أجل التحليلات الكميائية والبيوكيميائية ، أنه قتل اثنين من عمال بوستدكتورال ، بواسطة القطع المتطايرة من الطارد •

* وبعض الدوارات ، تكون نطاقية ، أو مستمرة حيث يغذى السائل من وسطها ، ويتم طرد البكتيريا وبعض المواد الخاصة الى الخارج • وتلك تكون ذات استخدام واضح فى عملية فصل الخلايا الميكروبية من الوسط الاستنباتى ، لكنها تعتبر طريقة مكلفة ، اذا تم فصل كميات كبيرة •

وهى نوع من البروتين ، الذى يقوم بمساعدة البروتينات الأخرى ، على التشكل فى بنيتها الثلاثية الأبعاد • والجزيئيات النوعية من وصيفات المجموعة الثانوية ، والتى درست بعناية ، هى البروتينـــات الوصيفة ، وبعض البروتينات تنطوى على نفسها بطريقة سليمة ، بمجرد أن تصنع داخل الخلية ، وتشكل جزىء البروتين العامل • ومع أنها تقوم بهذا العمل بطريقة غير فعـــالة ، وتحتاج الى بروتينات لكى تجعلها تنطوى بطريقة صحيحة • وبالتحديد الوصيفات باعتبارها مجموعة ، فانها تقوم بتحفيز أية آلية لجعل البروتين ينطوى بطريقة سليمة • ومنعه من أن ينطوى بطريقة غير صحيحة أو (ان دور البروتينات الوصيفة) هو تحفيز طيه الصحيح •

ويعتبر هذا الطى مهما لانتاج البروتينات الغريبة داخل البكتيريا • واذا حدث أن انطوى بروتين بطريقة غير سليمة أو بطيئة ، فانه حينئذ ، سيكون لديه فرصة عظيمة ، لأن يتشكل الى كتلة غير فعالة ، وغير قابلة للذوبان ، والذى يكون من الصعب انتشال أى بروتين فعال • واذا تم الطى بسرعة عن طريق البروتينات الوصيفة ، حينئذ تكون كمية البروتين الذى يمكن استخدامه ، والذى يمكن استعادته من البكتير (كما يقابله الكمية الكلية من البروتين الممكن استعمالة أولا) ، تكون كبيرة • وفيما اذا كان دور الوصيفات فى طى البروتين ، كما سبق وذكر ، فانه لا يزال سؤالا قابلا للمناقشة •

منتجات ابتكرها علماء التقنية الحيوية
CHEMICALS PRODUCED BY BIOTECHNOLOGIST

هناك عدد من المواد الكيميائية التى أنتجت تجاريا عن طريق علماء التقنية الحيوية ، بكميات كبيرة (بغض النظر عن الأدوية والمواد المتخصصة الأخرى) • وتشمل المواد الكيميائيـــة المنتجة بكميات كبيرة عن طـــريق عمليات التخمير الآتى :

المادة الكميائية	الكميات المنتجة على المستوى العالمى فى السنة (بالطن)
الايثنول	٧٥ مليونا
الاسيتون	٥ ملايين
بوتان	١ مليون
حمض الليمونيك	٧٥٠٠٠٠
حمض الخليك	١٦٠٠٠٠ (معظمه من الخل)
جلتمات	٤٠٠٠٠٠
اللايسين	٨٠٠٠٠
أحماض أمينية أخرى	٢٠٠٠٠
النكليوسيدات	٥٠٠٠

الـــكمير CHIMERA

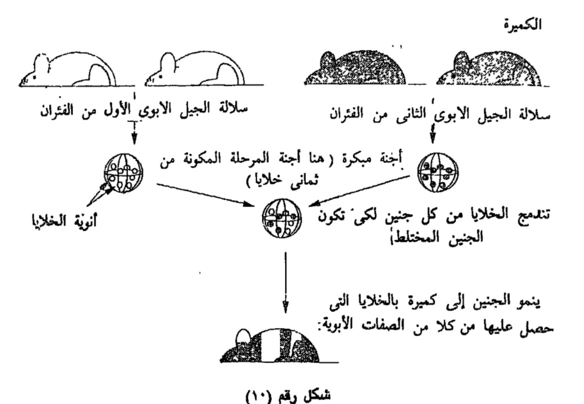
الكمير هو حيوان ، يعتبر خليطا من عدة حيوانات أخرى • وكمير الأساطير ، له رأس أسد ، وجسم ماعز وذيل أفعى ، وتنفث نارا ، ومعظم الكميرات الواقعية والمبتذلة ، يمكن صنعه من خلال سلسلة من الطرق التى يتم فيها خلط الخلايا من مصدرين ، لتخليق جنين أولى ، والذى يتطور بعد ذلك الى حيوان يكون له خلايا مشتقة من مجموعتين من الأبوين •

وقد تم تخليق الكمير عن طريق أخذ خلايا من جنينين أوليين ثم خلطهما سويا ، ويتم ذلك بطريقة عشوائية ، ويمكن اختيار الخلايا التى سوف تقوم بتخليق مناطق معينة من الجسم ، يمكن أن تأتى عن طريق واحد أو أكثر من الأجنة الأصلية •

وسوف تستخدم بعد ذلك تقنيات علم الأجنة ، فى وضع الأجنة مرة أخرى ، فى أم ذات حمل كاذب (أى الأم الحيـــوان التى لديهـــا كل التغيرات الهرمونية الضرورية لكى تعد نفسها للحمل ، ولكنها لا تحمل أى جنين) • وقد تم تخليق كمير من الغنم/الماعز بهذه الطريقة فى أواخر الثمانينات (وقد سميت geep) ، كما حدث مع الكمير المخلق من البقر/الجاموس • وقد لاقى الكمير الأول استهجانا شعبيا ، حتى ان الأخير لم يتم

الاعلان عنه كثيرا (حيث كانت تؤثر على انتاجية الألبان ونوعيتها) ، وقد أوقف النشاط البحثى فى هذا المجال .

انظر الرسم (١٠) .



شكل رقم (١٠)

والحيوان الذى استخدم كثيرا فى تخليق الكمير فى المجال البحثى ، هو الفأر ، حيث استخدمت فئران من سلالات مختلفة أو حاملة لجينات علامية معينة فى انتاج الكمير للمجال البحثى . حيث يمكن أيضا وصل خلايا من جنينين متميزين فى داخل جنين واحد .

وهناك طريقة أخرى متاحة ، وهى استخدام الخلايا التى تسمى بخلايا السرطان الجنينى (EC cells) ، والمشتقة من الورم العجيب (وهو ورم مؤلف من مزيج من الأنسجة) وهذه الخلايا تعتبر totipotent أى أنها يمكن أن تستحث على النمو لتصبح كائنا عضويا كاملا . ولا يمكن عمل هذا فى انبوب الاختبار (حيث ان الجنين يفشل فى مواصلة نموه لأكثر من عدة أيام ، أو بزرع الخلايا داخل رحم أم كاذبة (حيث تكون ورما) . وبالرغم من ذلك اذا خلطت عدة خلايا من خلايا ال EC من خلايا عادية لجنين ، فانها تستطيع ان تندمج داخل الجنين : والفأر الناتج تصبح له خلايا من خلايا ال EC فى العديد من الأنسجة .

واذا أدخلت بعض خلايا ال EC إلى الأعضاء التناسلية ، حينئذ يستطيع الفأر أن ينتج نسلا مشتقا كليا من تلك ال EC . وهذه العملية

تعتبر مفيدة للهندسة الوراثية ، حيث ان خلايا ال EC ، عن طريق هندستها وراثيا يمكن أن تنتج الكثير من الفئران أكثر مما تنتجها بويضات الفئران • والخلايا المهندسة ، يمكن بعد ذلك وضعها فى جنين لكى تخلق الحيوان الكمير ، والبعض منها يعتبر حيوانا عابرا للجين • وقد تم اثبات ذلك كأسلوب لتوليد الفئران العابرة للجينات ، لكن بصفة جزئية ، حيث ان الطرق التمثيلية للحيوانات الأخرى لم يتم اجراؤها بعد ، وجزئيا علم الأجنة ، يعتبر علما متخصصا جدا ، وتعتبر هذه الطريقة مســـتخدمة استخداما قليلا عن طريقة الحقن الدقيق •

انظر أيضا الحيوانات العابرة للجين ص : ٣٨٩ •

الأجسام المضادة المكتسبة الصفة البشرية / الكميرية

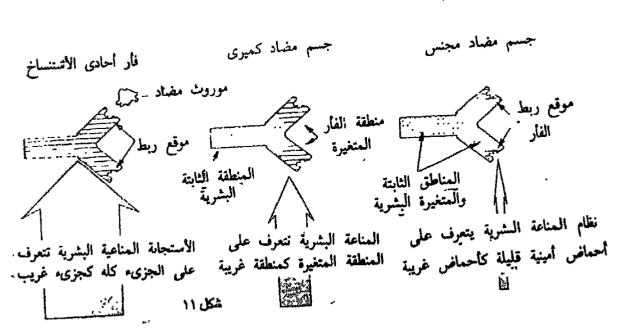
CHIMERIC/HUMANIZED ANTIBODIES

ان مشكلة استخدام الأجسام المضادة فى العلاج الطبى ، هى ان الأجسام المضادة الأحادية الاستنساخ تعتبر بروتينات غريبة ، ومن ثم عندما تحقن ، فان المريض سوف يحصل على استجابة مناعية ضدها • ان ذلك لا يهم فى حالة العلاج مرة واحدة ، لأن الاستجابة المناعية تعتبر بطيئة جدا ، ليكون لها تأثير فى غضون ساعات من مصادفتها لأول مرة بروتينا غريبا • بينما العلاج الممتد الى فترة طويلة يعنى ، بعد عدة أيام قليلة أو أسابيع ، أن المريض سوف تكون لديه أجسامه المضادة ، والتى ترتبط وتعادل العلاج المناعى ، بمجرد أن تحقن • وهذا ما يعرف باستجابة الأجسام المضادة البشرية المضادة للفأر (HAMA) ، وتعتبر جميع الأجسام المضادة الأحادية الاستنساخ تقريبا مصنوعة من الفئران • ومن الصعوبة بمكان التغلب على هذا ، عن طريق صنع أجسام أحادية للانسان العبقرى ، مثل الأدوية : وتعمل تقنية الجسم المضاد الأحادى الاستنساخ مع الفئران أو الجرذان وليس مع الخلايا البشرية •

والطريقة المشابهة لذلك ، هى هندسة جسم مضــاد بحيث يكون مشابها للجسم المضاد البشرى للجهاز المناعى • وأجزاء الأنواع المعينة من الجسم المضاد ، والتى يستجيب لها الجهاز المناعى ، تعتبر فى مناطق ثابتة • وعلى ذلك عن طريق احلال المناطق الثابتة للجسم المضاد للفأر ، بتلك المناطق للجسم المضاد البشرى ، فان البروتين الذى يرتبط بالموروث

المضاد مثل الجسم المضاد الأحادى الاستنساخ الأصلى ، لكنه سيبدو لجهاز المناعة البشرى مثل البروتين البشرى ، يمكن ان يصنع • وتسمى هذه العملية ، باضافة الصفة البشرية على الجسم المضاد • والبروتين المندمج ، يسمى بالجسم المضاد الكميرى •

انظر الرسم (١١) •



شكل ١١

ويمكن اجراء المزيد من العمليات الهندسـية الوراثية (حيث انه لا تقع جميع « المواقع المعينة ــ البشرية » داخل الحقول الثابتة) لانتاج الجسم المضاد المكتسب الصفة الوراثية • وفى كلتا الحالتين ، فان جين الجسم المضاد ، يجب ان ينسخ من فأر الـ hybridoma ، ثم يهندس فى انابيب الاختبار ، قبل رجوعه مرة أخرى الى البكتير أو الخميرة ، أو الخلية الثديية • ان جوهر الهندسة ، يأتى عن طريق أخذ هذه الأجزاء فقط من الجسم المضاد والتى تحدد خصوصية ربط الجسم المضاد (مناطق التحديد المكملة CDRs ووصلها داخل جسم مضاد بشرى تماما •

والأجسام المضادة المهندسة بهذا الأسلوب ، لها تعقيد اضافى • ان الأجسام المضادة تتكون من سلسلتين من البروتين ــ سلسلة خفيفة وأخرى ثقيلة ــ وعلى كل فان جينين ، يجب أن يهندسا داخل الخلية المنتجة لعمل الجسم المضاد النهائى • فى حين أن هذا ممكن ، والطرق العديدة لعمله بطريقة سهلة قد تم تطويرها ، فانه سوف يكون من السهولة تناول سلسلة واحدة فقط • وهذه احدى مميزات الـ CSAs و Dabs وهى الأجسام المضادة

التى أساسها بروتين والتى تحتوى على سلسلة واحدة ٠

انظر أيضا تركيب الجسم المضاد ص : ٣٥ ٠

الأجسام المضادة ذات الصفة الواحدة السائدة ص : ١٣٢ ٠

الأيـديـة CHIRALITY

الأيدية هى الترجمة الكيميـــائية لكلمـــة handeness ٠ بعض الجزيئات لها أشكال مميزة من اليد اليمنى واليد اليسرى ، والتى بالرغم من احتوائها على نفس الذرات ، التى ترتبط بنفس الطريقة ، الا انها فيزيائيا ليست متشابهة (تماما مثل يديك ، لهما نفس العدد من الأصابع المرتبطة بالكف ، فى كلتـا اليدين ، ومع ذلك فانهما ليسـتا متماثلتين فيزيائيا) ٠ مثل هذه المادة الكيميائية تسمى بالمركب اليدى ، والشكلان أو (الأشكال الكثيرة) تسمى بـ enantiomers (أو الأيسومرات الضوئية) من بعضهم البعض ٠ والمركبات التى بها اثنان من enantiomers ، تقسم عادة الى I و(D)، أو + و ـ ، أو أشكال يمين وشمال ، لذا فان لديك I ـ الانين أو (+) ـ افدرين ٠ وهنـــاك قواعد معقدة بخصوص هــذه التسميات مع الكيميائى العضوى ٠

وعادة لا يوجد اختلاف كيميائى بين الـ enantiomers لمركب ، أو بين ال enantiomers النقية وخليط متســاو من كل منهم (الذى يســمى بالخليط المرازم) ٠ ان الاختلاف الوحيد الذى يمكن اكتشـــافه ، فى أنها تتفاعل بضوء مستقطب بطرق مختلفة نسبيا٠وبالرغم من ذلك فان كل الجزيئات التى تشكل نظم الكائنات الحيـة تعتبر نظما أيديه ٠ وعلى ذلك فان كل الأحماض الأمينية فى البروتينات هى(ا) احماض أمينية ، ليست متشابهة كيميائيا مع الأشكال (D) ، وبسبب ذلك فان كيمياء الحياة هى أيديه ، وعلى ذلك فان الدرجة التى تؤثر بها المواد الكيميائية على الحياة ، تعتمد على نوع ال enantiomers التى لدينا تماما مثلما يكون من السهل ان تصافح اليد اليمنى ، يدا يمنى أخرى أو اليد اليسرى يدا يسرى أخرى

وليس العكس (لأن كلتا اليدين تعتبران (أيديه)، حاول ذلك) ، ولذا كان من السهل ان تلتقط حافظة نقود بواسطة اليد اليمنى أو اليسرى (لأنه بالرغم من ان يدك لها الخاصية الأيدية ، بينما الحافظة ليست لديها هذه الخاصــية) ٠

وهذه الخاصية لها تضمينات فى مجال العقاقير والكيمياء الزراعية ٠ وال enatiomers المختلفة لنفس العقار تماما ، يمكن ان تؤثر على النظام البيولوجى ، بطرق مختلفة تماما ٠ وال Thalidomide ، يعتبر حالة فى هذا الخصوص : فهو يعتبر عاملا مؤثرا وآمنا ضد الغثيان ، والتأثيرات الجانبية للورم الجينى ، لم تكن بسبب العقـــار ذاته ، لكنهـــا مرآة عاكســـة لل enantiomers الآخر ٠ وبالرغم من ان العقار قد أعطى على أنه خليط مزام ، فان المريض حصـــل على كل من التأثيرات العـــلاجية والتأثيرات الجانبية ٠

ومن الواضح ، انه كلما تزايد الضغط التشريعى بالنسبة الى المواد الكيميائية المستخدمة فى الزراعة والطب لأن تكون أكثر تخصصية ، فانه يوجد ضغط متزايد ضـــد أى منتج أيدى من أن يصنع عن طريق هذه الصـــناعات ، كأحد الenantiimers ، وليس كخليط مرازم بالنسبة الى هذه الاستخدامات ٠ وتعتبر التركيبات الأيدية هى السمة الرئيســـية لتنقية التحول الحيوى والنقل الحيوى ٠

وبالنسبة للعقاقير الحيوية ، فان الأيدية لا تعتبر فى الواقع مصدرا للقلق — ولما كانت البروتينات مشتقا عضويا ، فانها على أية حال لها الأيدية الصحيحة ٠

التركيب اليـــدى CHIRAL SYNTHESIS

التركيب اليدى ، هو انتاج المركبات اليدية ، فى handedness أو enantiomer واحدة ٠ ولما كانت المركبات اليدية ، يمكن صنعها من خلال اثنين أو أكثر من التركيبات الطبيعية ، والتى فى الواقع لا يمكن تمييزها كيميائيا ، فان هذا يعتبر جهدا شاقا بالنسبة الى الكيمياء التقليدية ٠

وتقوم النظم البيولوجية بعمل هذا النوع من التمييز فى جميع الأوقات ، ولذا فان لديها امكانية كبيرة لعمل المركبات اليدية ٠

ولكى يتم صنع مركب يدى من enantiomer واحد ، فانه توجد سلسلة من الطرق الكيميائية ٠ وتشمل هذه الطرق على :

* الحفازات غير المتماثلة (Assymetric catalysis) : وهو الحفاز الذى فى حد ذاته يدى ، يستخدم فى خطوة رئيســـية من التفاعل ٠ (وبالطبع فان الانزيمات هى أحد هذه الحفازات ـ انظر أسفل) ٠

* التصوير اللونى اليدى (Chiral chromatography) : وهو خليط مرازم من الايسومرات ، يتم فصله على عمود كروماتوجرافى ، والذى يون هو نفسه يديا ، أى انه لديه مركب يدى مرتبط به أو يكون مصنوعا من مادة يدية مثل السيليلوز أو البروتين ٠

وهناك عدة طرق للتركيب اليدى ، التى تســـتخدم طرق التقنية الحيوية ٠ ان نجاح كل منها يقاس بالزيادة الانتاتوميرية ، وهى النسبة التى يزداد بها أحد الانتاتوميرات فى الوزن عن الآخر فى المستحضر ٠ ان زيادة قدرها مائة فى المائة من الانتاتوميرية ، تعنى ان لدينا مستحضرا نقيا تماما من أحد الايسومبرات الضوئية ٠

* التحول الحيوى (Biotransformation) : وهـــو تخليق المركب باستخدام الانزيمات ٠ ولما كانت معظم الانزيمات تنتج انانتيومر واحدا كمنتج ، فانها قد تستخدم فى صنع منتجات (ليست يدية) استهلالية متماثلة وتنتج الانانتيومرات منها ٠

* التحويل الحيوى (Bioconversion) : وهذه نفس الفكرة ، لكنها تستخدم كل الكائنات العضوية لتحويل أحد المركبات الكيميائية الى مركب آخر ٠ وقد تكون هذه الطريقة أفضل من استخدام الانزيمات المعزولة ، عندما يكون الانزيم المختص ليس ثابتا تماما ، أو اذا كان مطلوبا عدد من الانزيمات لصنع تحويل واحد ٠ ان العقار اليدى الافيدرين قد تم انتاجه بطريقة تقليدية بواسطة التحويل الحيوى ٠

طرق التخمير : اذا أمكن الحصول على المادة الكيميائية من مستنبت التخمير ، سواء من خلية الكائن العضوى الدقيق أو من الخلايا النباتية أو الحيوانية ، حينئذ فان هذه المادة الكيميائية سوف يتم صنعها تقريبا كأحد الانانتيومرات ٠ والعديد من الأحماض الأمينية التى أنتجت للحيوانات

على انها علائق اضافية ، قد تم انتاجها بطرق تقليدية كأحد الايسومرات الفردية الضوئية ، بواسطة عمليات التخمير ، خصوصا فى اليابان ٠

وبالنسبة الى كل هذه العمليات ، فانه يوجد مدخلان :

التخليق النوعى المجسم : وفى هذه الطريقة ، يتم أخذ مادتين بادئتين ليستا من النوع اليدى ، وعمل منتج يدى منهما ٠ انه يجب عمل ذلك باستخدام بعض من الطرف الثالث ، لادخال اليدية الى النظام ٠ وقد يكون هذا كاشفا ثالثا ، أو حفازا : وفى الغالب يكون هذا الحفاز اليدى ، عبارة عن انزيم ٠

التحليل : وفى هذه الطريقة ، يتم أخذ الخليط المرازم (racemate) للمركب اليدى ، أى الخليط الذى تكون فيه جميع الاناتيوميرات العديدة موجودة كخليط ، ويزال أحدها ٠ ويمكن استخدام سلسلة من التقنيات : يرتبط أحد الايسومرات بمادة ، والتى تكون فى حد ذاتها فعالة ضوئيا (مثل العمود HPLC النشط ضوئيا ، أو جسم مضاد) ، لكنه بسبب قدرتها على تشغيل بضعة مليجرامات فقط مثل الوقت الذى تستخدم فيه عادة كأساليب تحليلية فضلا عنها أساليب تحضيرية ٠ وقد يتم تحويل أحد الايسومرات الى مادة كيميائية أخرى (والتى يمكن ان تزال فيما بعد بالوسائل التقليدية) باستخدام مادة أخرى كيميائية نشطة ضوئيا ، أو انزيم أكثر فاعلية ٠ ويمكن للانزيم اما أن يؤثر على المركب الذى تريده (بتحويله الى منتج ، أو شىء شبيه بالمنتج) أو الى آخر لا تريده (بتحويله الى شىء يكون من السهل التخلص منه) ٠

وغالبا ، فانه لا يستخدم التخليق اليدى فى صنع المادة الكيميائية النهائية بنفسه ٠ بينما فى الواقع انه يستخدم فى صنع المادة التى تشكل منها المادة الأخرى ، والتى يكون من السهل صنعها باستخدام نظم الانزيمات المتاحة ٠ ان هذه المادة البشيرة ، يمكن تحويلها فيما بعد الى المادة الكيميائية النهائية ، باستخدام الكيمياء التقليدية ٠

انظر الأيدية ص : ١١١ ٠

تستخدم الكيمياء الحيوية العديد من نظم الفصل ، وتعتبر البيولوجيا الجزيئية ، والانتاج التقنى الحيوى ، نظم تصوير لونى • وقد استخدم التصوير اللونى أساسا ، كطريقة لفصل المادة الملونة من النباتات ، عن طريق نقلها من الورق ، وهى طريقة يقوم بها كثير من أطفال المدارس اليوم ، وتطبق نفس الفكرة الأساسية ، على كل عمليات الفصل اللونى •

وتوضع عينة على أحد أطراف طبقة أو فتيلة مادة مسامية • ثم تمرر مادة مذيبة على العينة ، الى ان تغطى الطبقة أو الفتيلة • وتعتمد على وضع الجزيئيات فى العينة : اما أن تلتصق بالفتيلة الصلبة ، أو تتحلل فى المذيب ، فانها اما ان تتحرك لأعلى ، أو تلازم مكانها • ومعظم المواد ، تؤدى جزءا من كليهما ، وبذلك تحرك الفتيلة الى أعلى ببطء ــ وتتغير السرعة حسب كل مكون من العينة ، ولذا فانها تنتشر • والنمط الذى يبقى عليه الطبقة أو الفتيلة يسمى بوجه التنظيف • ويعتبر هذا فى الحقيقة ، فصلا على مرحلتين ، وعلى ذلك يسمى جزآ النظام ، المرحلة المتحركة (المذيب) ، والمرحلة الثابتة ، أو المرحلة الصلبة (المادة الصلبة التى يحركها المذيب الى أعلى) •

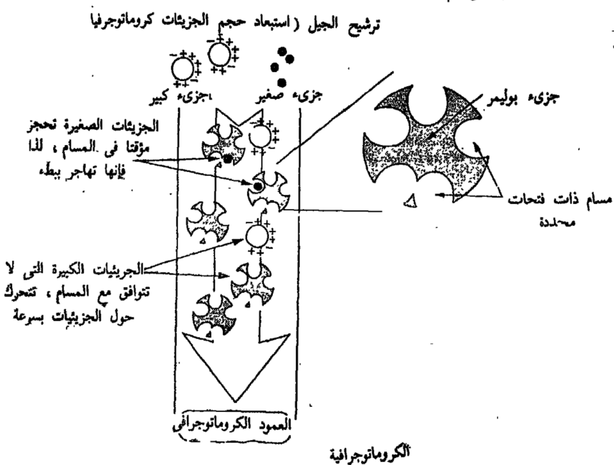
وتوجد تنوعات كثيرة من التصوير اللونى ، ومن أشهرها :

الجل التصوير اللونى / الجل ابعاد التصوير اللونى / الحجم ابعاد التصوير اللونى • وهذه تمحص تبعا للحجم الجزيئى • والمادة الكروماتوجرافية تتخللها مسام صغيرة ، والتى تسمح للجزيئيات الصغيرة بالدخول فيها بينما لا تسمح للجزيئيات الكبيرة بالدخول وتستبعدها • (والمواد المختلفة لها فتحات مسامية مختلفة ، وعلى ذلك فان حد الفتحة يمكن ان يحدده العالم ، تبعا للمادة التى يرغب فى فصلها) • وعندما يمر خليط من الجزيئيات عبر عمود ، فان الجزيئيات الصغيرة تندمج داخل المسام ، حيث يكون السائل ثابتا ، ولذا فانها تقضى بعضا من الوقت ثابتة بلا حراك • ولما كانت الجزيئيات الكبيرة لا تستطيع دخول المسام ، فانها تقضى كل وقتها فى حالة حركة • وعلى ذلك تتحرك الجزيئيات الكبيرة بسرعة أكبر على العمود عن الجزيئيات الصغيرة •

الصلة الكروماتوجرافية : وفى هذه الحالة يرتبط جزىء معين بالمادة الكروماتوجرافية ، وتنفصل الجزيئيات حسب قدرتها على الارتباط به . اذا كان الجزىء الرابط كبيرا ، والجزىء الذى سينفصل صغيرا ، فان هذه الحالة تسمى عادة بالصلة الكروماتوجرافية (انظر التحليل الكروماتوجرافى الانجذابى : ١٦) . واذا كان الجزىء الرابط صغيرا ، والجزىء المنفصل كبيرا ، فانه يمكن تسمية هذه العملية بالتساهمية الكروماتوجرافية ، بالرغم من ان هذه العملية يطلق عليها غالبا بالصلة الكروماتوجرافية .

الكروماتوجرافية الهيدروفوبية : وهذه الطريقة ، تقوم على استخدام المادة الهيدروفوبية ، مثل السيليكا غير المعالجة ، كمرحلة ثابتة . وتعتمد الجزيئيات الملتصقة بها على درجة الهيدروفوبية التى تكون عليها ، ولذا فانها تعتبر طريقة فعالة لفصل العديد من المنتجات الايضية .

انظر الرسم (١٢) .



الكروماتوجرافية

شكل رقم (١٢)

الكروماتوجرافية المنحدرة : وفى هذه الحالة تربط جميع الجزيئيات الموجودة فى العينة ، بمادة مدعمة ، ثم يتم غسلها واحدة فى كل مرة ، مع تركيز متزايد من بعض المحاليل ، وغالبا يكون التركيز للأملاح ، الحامض ، أو القلويات .

وتتغير الكروماتوجرافية أيضا تبعا للترتيب الطبيعي للمادة الصلبة (المرحلة الثابتة) ٠

الكروماتوجرافية العمودية : وتعتبر هذه الطريقة من أشهر الطرق الى حد بعيد ــ وتحزم المرحلة الصلبة ، على هيئة جزيئيات صغيرة داخل انبوبة ، ثم يمرر فوقها السائل ٠ وتستطيع طرق الكروماتوجرافية العمودية تنقية كيلو جرامات من المواد ، في كل مرة ، يتم فيها تنميتها ٠ والمختلف هو السائل الكروماتوجرافي ذو الضغط العالي (HPLC) ، والذى يدفع السائل ببطء فوق عمود صغير جدا ، عند ضغط عال كبير ٠ وهــذا يزيد كثيرا من تحليل الطريقة ، أي الى أى حد يســـتطيع أن يفصل المواد المتشـــابهة ٠

الكروماتوجرافية الورقية : وهذه الطريقــة تعتبر أساســا مماثلة للطريقة السابقة ، وهي تستخدم الفتائل الورقية كمرحلة صلبة ٠ وتعتبر هذه الطريقة ليست محدودة كما يبدو ، حيث ان الورق من المواد المعقدة ، والأوراق ذات الخصائص المتنوعة العديدة ، تعتبر متاحة ٠

كروماتوجرافية الطبقة الرفيعة (TLC) : وفي هذه الحالة تكون المرحلة الثابتة ، هي طبقة رفيعة من السيليكا المعالجة ، والتى تدهن فوق لوح زجاجي ٠

وأخيرا فانه توجد مواد مختلفة ، يمكن أن تجمع المرحلة المتحركة والمرحلة الثابتة ، وعموما فان المرحلة المتحركة ، تكون هي الماء ، أو بعض المحاليل المائية ــ وذلك لأن تقريبا كل المواد التى يستخدمها علماء التقنية الحيوية ، تعتبر قابلة للذوبان بدرجات متفاوتة في الماء ، والبروتينـات تقريبا لا تذوب في أي مذيبات أخرى ٠ وتعطى المرحلة الثابتة مزيدا من المــرونة ٠

السكريات العديدة : ان أكثر المواد تفضيلا لدى الكيميائيين الحيويين، هي السكريات العديدة ، مثل السيليلوز (فى كلتا الحالتين ، كمادة حبيبية أو كورق) ، السيفاروز والسيفادوكس (أسماء تجارية مرتبطة بمتعدد الســـكريات العقد) ، والاجاروز ٠ وتستخدم جميعا في الجل الكروماتوجرافية وفي طرق الانجذاب ٠

البوليمرات التخليقية : وأصبحت تفضــل بطريقة متزايدة ، تلك البوليمرات التخليقية ، مثل البوليسترين ، PMMA (perspex) والتفلون ، لأنها تعتبر أسهل في تكوين كريات صلبة منتظمة ، وتعتبر نشطة كيميائيا وتستخدم أيضا البولاكرميلاد ٠

السيليكا . السيليكا المعدلة كيميائيا ، وخصوصا السيليكا ، ذات الأسطح المعدلة كيميائيا ، ومواد السيليكا ذات التركيب المسامي (CPG ـ الزجاج المسامي المحكم) قد استخدمت في العديد من التطبيقات . وفي التطبيقات التي تشتمل على ضغوط كبيرة مثل HPLC (والتي تميل الكريات السكرية الى الانسحاق فيها) ، فان السيليكا تعتبر مفيدة جدا .

وبصفة عامة ، فان الطرق الكروماتوجرافية ، تستخدم من أجل فصل العديد من المواد الكيميائية المختلفة من خليط في الحال .

التنظيف في الموضع الصحيح CLEANING-IN-PLACE

والمقصود به تنظيف وتعقيم جهاز التفاعل الحيوي ، بدون فكه ، بحيث ان الأجزاء يجرى تنظيفها ككل : وتسمى أيضا التعقيم في المكان . وتعتبر هذه عملية سهلة للقيام بها ، عن تنظيف وتعقيم كل المكونات على حدة ثم اعادة جمعها تحت ظروف تعقيم معينة ، أو القيام باجراء تنظيف وتعقيم منفصل . وبالرغم من ذلك فان هذه العملية تحتاج الى تقنيات وأجهزة خاصة .

ويجب ان تصمم ميكانيكية المفاعل الحيوي على وجه الخصوص ، بحيث لا تكون له أطراف ميتة (أي تلك المواسير المغلقة من احدى فتحاتها) ، المناطق المشقوقة أو المناطق المظللة (أي انها تلك المناطق التي تشكل كل أو بعض الأجزاء الأخرى من الجهاز التي تمنع السائل من الانسياب) ، والتي لا يستطيع سائل التنظيف أن يصل اليها . ومن المفيد أيضا أن يصمم الجهاز ، بحيث تجرى النظافة لبعض الأجزاء بينما الأجزاء الأخرى ، لا تزال تعمل .

الغـرفة النظيفـة CLEAN ROOM

الغرفة النظيفة ، هي تلك الغرفة التي لها مقاييس خاصة من النظافة، وخصوصا بالنسبة لما قد يدخل أو يخرج منها ، وكمية تركيز الجزيئات الموجودة في الهواء التي تحتويها . ان الغرف النظيفة ، هي بمثـابة القلب لعمليات تصنيع الدواء ، حيث انه عن طريقها ، تتم عمليات انتاج وصياغة

وتخزين الدواء تحت ظروف تعقيم صارمة ، ومن خلالها يضمن تعقيم الدواء • ونفس اشتراطات النظافة يجرى تطبيقها بدرجة أقل على المنتجات العقاقيرية الأخرى ، ويمكن تطبيقها أيضا على الأبحاث ، ومرحلة تطور ال د ن أ المعالج أو عمليات استنساخ النبات والحيوان ، حيث يكون الهدف فى هذه الحالة هو منع تلوث التجارب •

تصنف نظافة الغرف ، فى الولايات المتحـــدة ، حسب المقياس الفيدرالى للولايات المتحدة رقم **209D** • ويمكن تصنيف نظافة الغرف بطرق تقريبية بواسطة الأرقام ، وهو عدد الجزيئات التى قطرها أكثر من نصف ميكرومتر ، والتى يسمح بها لكل قدم مكعب من الهواء • وعلى ذلك فان الغرفة النظيفة التى تصنيفها ١٠٠ ، سوف يكون بها ١٠٠ جزىء قطره نصف ميكرون لكل قدم مكعب من الهواء • (بينما الرقم الصحيح يختلف قليلا عن هذا الرقم) • وحاليا ، فان الغرفة التى رتبتها ١٠٠ ، هى أعلى مســتوى من النظــافة ، تتطلبهــا الصناعات الدوائية • والدول الأخرى لها نظم معدلات مختلفة (ومعظمها على وجه الخصوص يكون مبنيا على نظام وحدات ال **SI** النظام المترى) ، فى حين أن مستوى نقاوة الهواء يعتبر مماثلا •

وتحفظ الغرف النظيفة ، نظيفة عن طريق عدة طرق مختلفة • ان الهواء الداخل الى الغرفة يتم ترشيحه ، بحيث يتم طرد أصغر الجزيئات : والغرف الفائقة النظافة لها عدة طبقات من الترشيح • الجدران ، الأرضيات ، الأسقف ، يتم دهانها عادة ، عن طريق بعض المواد التى لا تعلق بهــا الأتربة (ومن الطبيعى ان هذه الأســطح لا تنقشر ، أو تتفكك) ، والأشــخاص الداخلون الى الغرفة ، يجب أن يرتدوا أغطية الرأس ، وأحذية الكلوش (حذاء فوقى مطاطى ، يلبس فوق الحذاء العادى) ، حيث ان الشعر ، والأحذية تعتبر أكثر الأجزاء الحاملة للجزيئات فى العامل ، بالاضافة الى معطف العمل المعتاد • وبالنسبة الى المناطق الأقل صرامة من ناحية النظافة ، قد تكون هناك ، حاشيات لصقة ، بعد الباب مباشرة ، والتى تدفع القاذورات المفككة ، بعيدا عن باطن الحذاء ، لأى شخص يدخل الحجرة •

ولكى تتوفر نظــافة بدرجة أكبر داخل الغرف النظيفة ، فانه يتم تزويدها بغطاء الاندفاق الصفحى • وهو عبارة عن مقاعد (بنشات) ، اما أن تكون مصنوعة من أو محاطة بشبكة مفتوحة ، ومغطاء بستائر • وينساب الهواء الى أعلى سطح العمل ، والى داخل الستائر ، حيث يتم ترشيحه قبل عودته مرة أخرى الى سطح العمل • وعلى ذلك يكون كل الهواء الداخل الى منطقة العمل ، يعتبر منفصــــلا عن تيار الهواء داخل الغرفة ، وتم تنظيفه بدرجة عالية •

والغرف النظيفة تستخدم ، نفس تقنية ترشيح الهواء تماما ، مثل المعامل المانعة ، لكن من أجل غرض آخر · ويقصد بالمعامل المانعة هى تلك المعامل التى تحتوى على مواد خطرة داخل المعمل ، فضلا عن التلوث الخارجى الموجود خارج المعمل ·

انظر أيضا المانع الطبيعى ص : ٣٠٦ ·

المزرعة (السلالة) CLONE

السلالة ، هى مجموعة من الوحدات المنطبقة وراثيا ، والتى تم الحصول عليها من أصل واحد · وهى تظهر فى البيولوجيا الجزيئية والتقنية الحيوية ، فى بيئات عديدة ·

* مزرعات الكائنات العضوية · مزرعات النباتات ، وبعض الحيوانات قد تم تطويرها باستخدام العديد من التقنيات · وأعضاء المزرعة الواحدة ، تظهر بينهم اختلافات قليلة عن الاختلافات الموجودة فى مجموعة نفس الكائنات العضوية والتى تم انتاجها عن طريق التكاثر الجنسى ، وقد توفر طرق الاستزراع طريقة أسرع للتناسل السريع لبعض الأنواع المرغوبة ، دون الاضطرار الى انتظار دورات التوالد · ويشمل استزراع النبات عادة على استنبات الخلية النباتية · ويجزأ النبات الى قطع صغيرة ، الى خلايا فردية · وهذه الخلايا يتم انماؤها الى كميات كبيرة ، فى المستنبت ، وبعد ذلك تستحث هذه الكتل (الكالاس) لكى تتمايز الى أنسجة النبات المختلفة · وهذا الأسلوب يعتبر مفيدا على وجه الخصوص ، من أجل نقل تناسل النباتات ذات دورة الحياة الطويلة مثل الأشجار ·

* ان استنساخ الحيوانات ، يعتبر عملية شاقة ، ويعتمد على استغلال بعض دورات تناسلهم العادية · والحيوانات الثديية ، قد يتم استنساخها عن طريق فصل الأجنة المبكرة جدا الى عدة عناقيد صغيرة من الخلايا ، واستزراع كل منها كجنين منفصل : وفى العادة لا يتم استنساخ أكثر من ثمانية أفراد بهذه الطريقة · بينما الأسماك والضفادع قد يمكن استنساخها الى أعداد أكبر ·

* استنساخ الجين : وهذا يعنى مجموعة من الكائنات العضــوية تكون عادة بكتيريا ، والتي تحتوى جميعها نفس قطعة ال د ن أ المعالج ٠ وبمدلول اللفظ يعني به قطعة ال د ن أ التى يجتوون عليها (انظر ال د ن أ المعالج) ٠

* استنساخ الخلية : بعض طرق التقنية الحيوية تنتج مجمــوعة من الخلايا الفردية ، والتى تعتبر مختلفة وراثيا ٠ فى انتاج ال hybridomas على سبيل المثال : ان خطوة الاندماج تنتج عددا كبيرا مختلفا من الخلايا المندمجة ٠ وهذه الخلايا المتنوعة يتم استنساخها بعد ذلك ٠ اى يتم فصلها عن بعضها ، حيث تنمو الخلايا الفردية ، لكى تنتج مستنبتا من الخـــلايا ٠

النـــــوادى CLUBS

قامت فى العديد من الدول ، عدة جهود جماعية بين الشركات ، وبين الصناعة ، والجهات البحثية ، من أجل تشجيع المعلومات المنقولة عن طريق التقنية الحيوية ٠ ان وظائفهم بصفة عامة ، تنحصر فى التشجيع دون ان يكون له صفة التطبيق التجارى ٠ وتدعم هــذه الجهود عادة ، من خــلال الاعتمـــادات الحكومية ، لدعم الأبحاث التى بدأتها أو تمول عن طريق الصـــناعة ٠

ومن بين الجهات التى تدعم الأبحاث ما يلى :

* مراكز الولايات المتحدة الحكومية ٠ هناك سلسلة كبيرة من مختلف أنواع المعاهد التى تساند أبحاث التقنية الحيوية ، وتقدم التمويل، وأحيانا المســاعدات الفنية والاستشارات ، لاقامة مجمـــوعات البحث أو الشركات ٠

* مجلس الأبحاث الهندسية والعلمية (SERC) وشعبة التجارة والصـــناعة (DTI) ، بالمملكة المتحدة ٠ وأقامت المراكز مســاعى تعاونية عديدة مثل مشروعات LINK والنوادى فى هندسة البروتين ، تقنيات أجهزة الاحساس الخ لكى تواكب التمويل الصناعى من أجل الأبحاث ، مع الاعانات الحكومية ، ولكى تشجع على التعاون بين الشركات ٠

* وزارة التجارة الدولية والصناعة (MITI) ، باليابان • والتى تعرف بدعمها لصناعة اشباه الموصلات اليابانية ، وقد اقامت هذه الوزارة معهد أبحاث هندسة البروتين ، والذى يتكون من مجموعة شركات عددها ١٤ شركة والتى تمــول بحوالى ١٠٠ مليون دولار من الاعتمـــادات الحـــكومية •

المــرافق الانــزيمى COENZYME

ان اصطلاح العامل المشترك ، يستخدم غالبـا بطريقة تبادلية مع الانزيم المشترك ، فى معظم المراجع • ان الانزيم المرافق هو الجزىء الذى يحتاج الانزيم اليه من أجل العمل ، ويعتبر جزءا من الآلية الكيميائية للانزيم ، ولكنه لا يعتبر منتجا من أجل التسمية فقط وانا يعمل كجزىء انتقالى ، وذلك بنقل مجموعات بين انزيم وآخر • وعلى ذلك فانه لا يعمل كانزيم حفاز من نفسه ، ولكنه يعمل حفازا فى نقل الذرات والجزيئيات بين الانزيمات •

ان المجموعة الشـــهيرة من الانزيمات المرافقة يطلق عليها مجموعة ال NAD • هذه الجزيئيات تقوم بنقل ذرات الهيدروجين حول الخلية • وتوجد هناك صفتان (NAD و NADP) وأتتا فى شكل معالجة بالهيدروجين (مختزلة) أو بشكل جزيئيات غير معالجة بالهيدروجين مؤكسدة ـ NAD أو NADP = مؤكسدة، NADH أو NADPH مختزلة •

والعـــديد من العوامل المشتركة والانزيمـات المشتركة تعتبر مشتقة من الفيتـــامينات • وعلى هــذا فان (NAD) تعتبر مشـــتقة من حامض النـــيكوتين •

بعض الانزيمات المشتركة ، ترتبط بشدة من خلال المساهمة بذرتين مع انزيماتها ـ انها تلك الانزيمات التى يطلق عليها غالبا بالعـــوامل المشتركة • ومثال ذلك FAD (فيلافين أدنين ديكليوتيد) ذلك الجزء الذى يكون مطلوبا بواسطة انزيم الجلوكوز أوكســـيداز التشخيصى المشترك • واذا أزيل ال FAD ، فان الانزيم لن يعمل مثل هذا العامل المشترك القليل الانزيم ، يسمى بالمنفصل الانزيمى (apoenzyme) • وهو يحتوى على كل البروتين للانزيم الوظيفى السليم (الانزيم الكامل) ، ولكنه لا يحفز تفاعله •

والانزيمات المرافقة تعتبر على درجة من الأهمية للتقنية الحيوية ، فى مجالين آخرين • أولا ، أنها تعتبر جزيئيات غير تقليدية ، معقدة ، ويعتبر صنعها وتخزينها مكلفا ، وعلى ذلك تتجه الأبحاث الى البدائل التخليقية • وثانيا ، أنه تم صـــنع بعض الانزيمات البعيدة (abenzymes) ، والتى تستخدم الانزيمات المرافقة فى تحفيز التفاعلات •

انظر أيضا التقليد الحيوى ص : ٧١ •

الأجسام المضادة الحفازة ص : ٩٢ •

الكيميـــاء الحســـابية COMPUTATIONAL CHEMISTRY

هو اصطلاح عام ، لاستخدام أجهزة الحاسبات ، فى توقع أو تحليل خصائص الجزيئيات (كما يتم استخدام أجهزة الحاسبات ، فى رسمها ، والتى تعتبر رســومات جزيئية) • وبحساب خصــائص الجزيئيات من المبادىء الأولية ، التى تعتبر نموذجية ، يعتبر أمـــرا مستحيلا للأغراض العملية • ومن ثم تستخدم الكيمياء الحسابية الخصائص المعروفة للمواد الكيميائية ، لحساب خصائص الجزيئيات المشابهة ، اما عن طريق القوانين الافتراضية (الموجهات) ، واما عن طريق الحسابات الدقيقة جدا •

ومن أحد الجوانب الرئيسية المهمة ، فى التنبؤ ، بالطريقة التى تنطوى بها البروتينات • ومن حيث المبدأ ، فان ذلك يمكن توقعه من تسلسل احماضها الأمينية ، لكن هذا الأمر لم يتم انجازه بعد ، لذا فان هناك سلسلة من الأهداف الجزئية • ان الطريقة الأكثر دقة هى عمل نموذج من سلسلة بيبتيدية ، كسلسلة من الحلقات ، ذات شحنة معروفة بعدم قابليتها للتحلل فى الماء (أى لديه نزعة طبيعية لعدم التحلل فى الماء) ، الخ • ونرى كيف تتفاعل هذه السلسلة مع بعضها • ومن حيث المبدأ ، فان هذا سوف يؤدى الى توقع أن البروتين سوف ينتهى الى بنية ثابتة متضامة • وفى الطرف الآخر ، يبحث شخص عن بروتين مشابه ، تكون بنيته معروفة من دراسات أشعة اكس البلورية ، ويحاول أن يوائم تسلسل الحمض الأمينى للبروتين الموضوع تحت الدراسة ، بهذا البروتين المعروف البنية • وتشمل طرق الأهداف الجزئية أخذ هذه البنية التى

تم تهيئتها ، ثم تحسينها بعد ذلك باستخدام الحسابات الكيميائية • وهناك طريق آخر ، هو البحث عن قاعدة بيانات البنيات (structures) ، مثل قاعدة بيانات بروكهوفن ، والتى عولجت عن طريق المعمل القومى فى بروكهوفن ، فى كونكتكات بالولايات المتحدة ، لقطع البروتينات التى كان لها نفس سلسلة الحمض الأمينى مثل قطع بروتينك ، ثم تعالج البنية النهائية من هذه القطع • وتوجد أيضا نظم حسابية ، للبحث عن القطاعات القصيرة من تسلسل الحمض الأمينى ، والتى قد وجدت لتشكل أجزاء محددة من البروتينات : وهذه القطع ، يمكن معالجتها فيما بعد الى بنية نهـــائية •

والسبب فى القيام بهذا ، هو لكى نكون قادرين على توقع الخصائص الوظيفية والبنيوية لبروتين معين • وهذه العملية تعتبر مهمة ، خصوصا لبرامج اكتشاف العقار ، حيث يمكن استخدام خصائص البروتين ، فى التوقع بما سيرتبط به البروتين ، ومن ثم تعديل سلوكه بطريقة طبية مفيـــدة •

وبالرغم من أن الكيمياء الحسابية ، تعتبر مميزة عن الرســومات الجزيئية ، فان هذين النوعين لهما ارتباط وثيق • وغالبا ما تعرض نتائج الكيمياء الحسابية كصــور للجزيئيات قام الكمبيوتر بصنعها • واحــدى المسائل المعقدة فى الكيمياء الحسابية ، هى من خلال استخدام العقل البشرى ككمبيوتر فى تحليل الانماط الجزيئية المعروضة على شاشة الكمبيوتر •

انظر أيضا الرسومات الجزيئية ص : ٢٧٠ •

التركيــــز CONCENTRATION

يتم انتاج المنتجات الحيوية عادة ، بتركيزات قليلة نوعا ما ، اما عن طريق عمليات التخمير ، أو عن طريق عمليات الاستخلاص من الأنسجة النباتية أو الحيوانية • ولكى نجعل تكلفة تنقية هذه المواد منخفضة فانه من المفيد ان نقلل الحجم ، أى بزيادة التركيز ، مبكرا بقدر الامكان فى مراحل التشغيل القريبة من عملية التقنية الحيوية • والعديد من طرق التركيز ، تعمل على تنقية المنتج الى حد ما أيضا • ومن الأفضل انه يتم التركيز والتنقية فى نفس الوقت ، لكن هذا يعتبر صعبا •

وتبنى الطرق المستخدمة فى التركيز على ما يلى :

حجم الجزيئيات : وفى هذه الفئة ، يندرج العديد من طرق الترشيح، والاسموزية العكسية • وفى الاسموزية العكسية ، توضع العينة على أحد جوانب غشاء شبه مسامى ، ذلك الجانب الذى سيسمح بمرور الماء ، بينما لا يسمح بمرور المواد الأخرى • ثم يستخدم ضغط عال فى دفع الماء خلال الغشاء ، الذى يجعل الماء على أحد الجوانب ، والمنتج الأكثر تركيزا فى الجانب الآخر • وقد تعتبر هذه طريقة لتنقية الماء أيضا ـ وتستخدم أحيـــانا فى اســتخلاص ماء الشرب من المــــاء المالح • انها عملية عكس الاسموزية ، وهى تلك العملية التى من خلالها ينتقل الماء من أحد جوانب الغشاء شبه المسامى ، الى الجانب الآخر ، اذا كان تركيز المادة المذابة ، أكبر فى الجانب الآخر • ان الترشيح الفائق ، يعتبر أسلوبا مشابها • وفى هذه الحالة ترشح الجزيئيات من غشاء ، ذى ثقوب جزيئية الفتحة • وتحجز الجزيئيات الكبيرة على جانب العينة ، بينما يمر الماء ، والجزيئيات الصغيرة ، والأملاح عبر الغشاء • ومرة أخرى فاننا نحتاج الى ضغط كبير عادة لكى تتم هذه العملية •

شحنة الجزىء : وهذا يعنى عادة ، طرق التبادل الايونى • وفى هذه الحالة ، يتم تخليق بوليمر مع وضع شحنة فوقه : ويكون فى العادة : هو البوليمر ذا مجموعة الشـــحنة الثانوية • والجزيئيات ذات الشـــحنة المقابلة ، لتلك الموجودة على البوليمر ، ستلتصق بالبوليمر • ويمكن صب قدر كبير من منتج مخفف ، فوق كمية صغيرة من بوليمر التبادل الأيونى (أو الراتنج كما يسمونه عادة) ، ويتركز المنتج فوقه • ويمكن تنظيف المنتج مرة أخرى ، بواسطة غسله بحمض أو قلوى ، أو أحيانا بأملاح مركزة •

قابلية الجزىء للذوبان أو التطاير • وتشتمل الطريقة الأولى على طرق الاستخلاص الاتجاه المعاكس ، والذى يكون فيه سائلان غير قابلين للامتزاج ، يمران عكس أحدهما الآخر ، والمادة التى نريدها ، يتم تبادلها بنجاح من سائل الى آخر • والطريقة الثانية ، تعتمد أساسا على التغيرات فى التقطير ، والتى لا تســـــتخدم عادة على الجزيئيات الحيوية عالية الشـــحنة •

وان لم يكن المنتج جزيئيا ، وانما عبارة عن خلايا ، حينئذ فان الطرق التى تبنى على أساس الخلايا كبيرة الحجم نسبيا هى التى يمكن استخدامها • وتشتمل هذه الطرق على ما يلى :

الترسيب : ويتم فى هذه الطريقة جمع الخلايا عن طريق السماح لها بالخروج من وسط الاستنبات • وهذه الطريقة تستخدم بنجاح فى حالة ، مع القطر الخيطى الكبير أو الخلايا النباتية أو الحيوانية ، حيث ان هذه الخلايا يمكنها ان تترسب فى غضون ساعات •

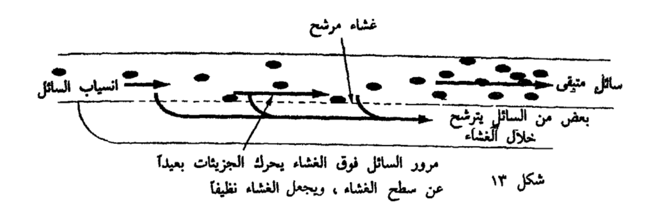
وبالرغم من أن بعض البكتيريا ، قد تأخذ أياما أو أسابيع ، حيث انها صغيرة جدا ، وتلك الأنواع الصغيرة جدا تستطيع العوم ولا تترسب أبدا • ويمكن استخدام طرق أخرى ، أو يمكن طردها مركزيا من أجل تعجيل عملية الفصل : بالرغم من أن اجراء الطرد المركزى على كميات كبيرة يعتبر أمرا مكلفا •

التلبيد (وذلك بجعل الخلايا تتجمع مع بعضها ، ثم جعلها تترسب، كترسيب ظاهر) • وتستخدم هذه الطريقة على نطاق واسع فى معالجة المجـــارى •

التعويم (ولما كانت الخلايا يمكنها الالتصاق على الجدران على هيئة فقاعات ، وبذلك يمكن رفعها الى أعلى الســـائل ، وجمعها على هيئة رغاو) • وتعتبر هذه تقنية معروفة تماما فى صناعة التعدين •

الترشيح ذو التدفق المستعرض CROSS-FLOW FILTRATION

وهذه هى الطريقة العمومية المستخدمة ، فى ترشـــيح أنواع من السوائل الكثيفة والغليظة ، والتى يجب ترشيحها فى عمليات الفصل للتقنية الحيوية ، من أجل تركيز بعض المواد • واذا حاول أحد ترشيح (ولنقل) حساء من خلال مرشح ميكروسكوبى قياسى من أجل تركيز هذه المادة العينة ، فان المسام سرعان ما تغلق ، وتصل عملية الترشيح الى طريق مسدود • بينما فى طريقة الترشيح ذى التدفق المستعرض ، فانها لا تقوم بترشيح السائل خلال المرشح مباشرة ، وانما تجعل الســـائل ينساب عبر المرشح والسماح للسائل الحامل بأن يمر من خلاله • وبعـد ان يجعله يمر ، فان الوجه الأعلى (الذى لم يرشح) ، يصبح أكثر تركيزا ، بينما لا تزال بعض أشكال السائل تتعثر فى المرور • وفى تلك الاثناء يظل المرشح ، بلا سدد •



شكل ١٣

التبريـد الـوقائى CRYOPRESERVATION

التبريد الوقائى ، هو حفظ الأشياء فى وسط بارد · وتوجد متغيرات عديدة ذات علاقة وثيقة بالتقنية الحيوية ·

التجميد · وهو من أهم الأساليب المستخدمة · ان وضع شىء فى ثلاجة أو مجمد · يعتبر مناسبا للعديد من المواد البيولوجية ، ولكن ليس كلها ، حيث ان عملية تجميد شىء ما ، تؤدى الى تدمير ما تقوم بحفظه · وهذا ينطبق أساسا على الخلايا ·

التجميد فى مذيبات مختلطة · لكى نمنع الحاق الضرر بالخلايا أثناء تجميدها ، فانه غالبا ما يتم تجميدها فى خليط من مادة مائية (وهى الوسط المعتاد لنموها) ، وسائل آخر ، لديه القابلية للامتزاج بالماء · ويقوم السائل الآخر بمنع المـــاء من تكوين بلورات الثلج ، والتى من شأنها تمزيق الخلايا · ويعتبر الجليسرين من المواد المفضلة بالنسبة الى البكتيريا ، بينما يعتبر أكسيد الكبريت ثنائى المثيل (DMSO) مناسبا للخلايا الحيوانية ·

الخلايا البكتيرية المحفوظة بهذه الطريقة ، يمكن حفظها فى مجمد تقليدى ، بينما الخلايا الحيوانية ، يتطلب تخزينها فى درجات حرارة سائل نتروجينى ، اذ المطلوب الابقاء عليها حية لعدة أسابيع · وهو ما يطلق عليه بحفظها فى المرحلة البخارية للسائل النتروجينى ، حيث تحفظ أنابيب الخلايا فى قارورة من السائل النتروجينى ، فوق النتروجين

نفسه ، بحيث انها لا تغمر بالفعل فى السائل ، لكنها تعرض لبخاره فقط • وبغض النظـــر عن شىء آخـــر ، فان ذلك يمنع الأنابيب من أن تمتلأ بالسائل النتروجينى ، مما يعرضها للانفجـــار ، حينما توضع فى وسط دافىء •

البروتينات المضادة للتجمد • وتوجد بعض البروتينات التى تمنع تكون القشور الثلجية ، والتى تم اكتشافها فى الأسماك القطبية • ومن حيث المبدأ ، فانه يمكن استخدامها لكى تحل محل الجليسرين أو DMSO (والتى تعتبر الى حد ما سمية) ، لكن هـذا نادرا ما يحدث فى الواقع العلمى •

التجميد ــ التبريد • ولا تعتبر هذه الطريقة فى الحقيقـة حفظـا بالتجميد ، حيث ان العينة المجففة لا تخزن مبردة ، لكنه يتم تصنيفها تحت هذا المسمى (انظر التبريد ــ التجفيف ص : ۱۷۹) •

مجمــوعات المستنبت CULTURE COLLECTIONS

أقامت العديد من الدول والمعاهد العلمية ، أماكن لتخزين الكائنات العضوية وسلالات الخلايا • وقد يطلق عليها أحيانا مستودعات السلالات أو مجموعات الأصـناف الاسـتنباتية ، ويطلق الاسم الأخير ، حيث يتم حفظ (العينات المحددة التى تصـف هذا النوع من الكائن العضــوى) العينات النوعية • ان لها وظيفة ثلاثية ، فهى تعتبر بنكا للكائنات العضوية الدقيقة ذات القيمة العالية (وتوضع فى هذه الأماكن لتلافى خطر احتراق المعامل) • وتعتبر المراكز التى يستطيع منها الناس الحصول على العينات التى يرغبون فيها من الكائنات العضوية (لأى شخص اذا رغب فى ذلك)، دون أن يضايقوه • وهى المكان الذى يستطيع أى شـخص أن يودع فيه كائنا عضويا ويثبت ملكيته له ــ وهو نوع من مكتب براءات الاختراع البيولوجى • وتصر بعض الجهات التى تمنح براءات الاختراع ، على أنه يجب أن تودع عينة من أى كائن عضوى ، يذكر فى الاختراع " والذى لا يمكن تخليقه بسهولة بواسطة أى شخص آخر ، لدى مستودع معترف به بحيث انه اذا نشأ خلاف فيما بعد ، فانه يوجد شىء يثبت ملكيتك لهذا الكائن العضوى ، الذى أودعت نسخة منه لدى هذا المستودع •

ومن أفضل المستودعات المعروفة ، هو المستودع الأمريكي لمجموعة الاستنبات النوعية (ATCC) الذى يجمع كل الأنواع ، أو الكائن العضوى وسلالات الخلايا • ويعتبر هذا المستودع الأمريكى أيضا هو المرجع الدولى لمجموعة منظمة الصحة العالمية (WHO) • ويوجد هناك عدة مستودعات متنوعة عامة فى الدول الأخرى،والبعض منها يكون متخصصا فى الفطريات، البكتيريا ، أو الخلايا الحيوانية • وتوجد أيضا مستودعات نوعية صناعية لصناعة الألبان ، الكائنات العضوية البحرية ، الجينات الممرضة ، الخ • ولما كانت هذه المستودعات ، تبعث على الارتباك اذا ما حاول شخص البحث عن كائن عضوى معين ، لذا فانه يوجد عدد من المراكز وقواعد البيانات التى تساعد فى البحث عن الكائنات العضوية • ولدى أوربا مجموعة مستنبت نقية للخلايا الثديية ــ ويوجد المستودع الأوروبى المركزى لمستنبت الخلية الحيوانية (ECACC) ، فى مدينة بورتون بالمملكة المتحدة •

الدكستريـنـات الحلقيـــة CYCLODEXTRINS

وهى الكربوهيدراتـات الحلقية التى تتـكون من ستة ، سبعة ، أو ثمـانية جزيئيات من الجلوكوز المتصلة بحلقة ، لتكون على التـوالى الدكسترين (مادة صمغية تستخرج من النشا) ، ألفا ، بيتا ، وجاما • وتعتبر هذه جزيئيات تخليقية ، التى تصنع عن طريق التحول الحيوى • وتشكل الدكسترينات الحلقية جزيئيات أسطوانية مع مجموعاتها القابلة للذوبان فى الماء خارج الجزىء ، وأسفل الوسط تكون ثقبا غير قطبى • وهذا الثقب ، يكون ملائما لجزىء آخر ، والذى يعرف بالجزىء الضيف • وهذا يجعل للدكسترينات استخداما فى مجالات عديدة من التطبيقات ، والتى تشتمل على تحسين قابلية الذوبان للأدوية والعقـاقير الحيوية ، والمواد الرابطة الاختيـــارية ، والتى تتواءم مع الثقب المركزى فى طرق التقنية الارتباطية والتحليل الكروماتوجرافى الانجذابى (انظر الموضوع ص : ١٦) •

ولا يتم اسـتخدام الدكسترينـات الطبيعية ، على نطاق واسـع فى الاستخدامات الدوائية ، لأنها تعتبر غير قابلة للاذابة • وهى سمية الى حد ما فى الحقن • وبالرغم من ذلك ، فقد يتم تعديلها باضافة مجموعات القلوية أو الهيدروكسيل القلوية الى هيدروكسيلات الدكسترين الطبيعى، والتى تقلل من تأثير السمية ، ويمكن أن تعجل القابلية للاذابة •

العشـــائر الخلـــوية (السـيتوكين) CYTOKINES

العشائر الخلوية ، هى المواد التى تحفز هجرة الخلية ، الى اتجاه يكون عادة هو مصدر العشائر الخلوية • وقد درست العشائر الخلوية فى الثدييات ، لأنها تعتبر مهمة للعديد من العمليات التى تشتمل على حركة الخلايا ، مثل الالتهابات والتطور • ومن خلال فهم هذه المواد ، وعزلها ، وانتاج كميات كبيرة منها للاستخدامات العلاجية ، يعتبر الهدف البحثى الرئيسى للعديد من شركات الهندسة الوراثية والعقاقيرية •

ومن أهم العشائر المتخصصة ، تلك العشائر الخلوية التى تؤثر على خلايا الجهاز المناعى ، والتى تجذبها الى مواقع الخطر أو الاصابة ، حيث يمكن لها أن تبيد الخلايا الغـــازية ، وكتأثير جانبى ، فانهـــا تحدث الالتهاب ، الصدمة ، وحتى الموت • ومن الخلايا التى درست بعناية ، تلك العشائر الخلوية للجهاز المنـاعى (بالمقارنة بالمعجلات الأخرى لانتقـال الخلية) • والذى يرجع فيه للخلية النسبية القاصرة على العشائر الخلوية التى تؤثر على الخلايا اللمفية والآكلات الكبيرة • وتستخدم العشائر الخلوية أيضا ، فى تحكم الجسم فى كمية خلايا الدم التى تصنع من النخاع العظمى ، وعلى ذلك تعتبر ذات فائدة عامة ، كمحفـزات فعـــالة لانتـــاج الدم (haematopesisis) • ان حصر جميع العشائر الخلوية يعتبر موضوعا خارج هذا الكتاب ، لكن الأنواع المعروفة حتى الآن تشتمل على الآتى :

Interleukins : والمعروف منها ثمانية (IL-1 — IL-8) • وقد استخدم IL-2 كمعزز للجهاز المناعى فى علاج أمراض العدوى والسرطان : حيث يقوم باثارة خلايا على التكاثر • والنوع IL-1 له تأثيرات عديدة مع التأثيرات الكلية التى تنبه على انتاج خلايا الدم ، بواسطة النخاع العظامى ، بالاضافة الى تحفيز الخلايا غير المناعية على انتاج العشائر الخلوية الأخرى • ويرتبط (IL-4) باستجابة الحساسية (IgE-mediated immunity) ، ولذلك فان العوامل التى تؤثر على استجابة (IL-4) يكون لها تأثير فعـال على تخفيف الحساسية •

المضادات الوراثية CD • العديد من المضادات الوراثية CD ، والتى تسمح للعلماء بتمييز الأنواع المختلفة من الخلية اللمفية هى (interleukin recptors) : أى انها البروتينات التى يرتبط بها (interleukins) ومن خلالها تحدث ال interleukins تأثيرها على الخلية • والمصطلح CD

(يعبر عن المفاضلة العنقودية) • وتبرز المضادات الوراثية فى مراجع مختلفة ، وأشهرها CD4 ذلك البروتين الذى يستخدمه فيروس الايدز فى الارتباط بالخلايا المستهدفة •

عوامل تحفيز المستعمرة (CSF) • ويوجد منها ثلاثة متغيرات : G-CSF, M-CSF و GM-CSF ، الخلايا الحبيبية ، الآكلات الكبيرة ، أو كلاهما على التوالى • وتقوم بتحفيز مفاضلة بعض الأنواع من الخلايا البيضاء • وتوجد هناك عشر شركات تقوم باجراء اختبارات على CSFs كعقاقير •

Interferons (IFN) : وهذه المادة معروفة جيدا على انها أول البروتينات التى يتم انتاجها بواسطة التقنية الحيوية الجديدة فى أواخر السبعينات ، وقد أخبر عنها على أنها علاج فعال لكل شىء ، لقد كان بالفعل هناك ثلاث مراتب من هذه العشائر الخلوية • وهى التى يطلق عليها الآن انترفيرون ألفا ، وبيتا وجاما • والنوع الأخير يعتبر منبها فعالا لنشاط البكتيريا الآكلة ، بتشجيعها على ابادة الخلايا الورمية ، والطفيليات الضمنخلوية • والانترفيرون A شركة بيوجن ، قد تم الموافقة عليه أخيرا لعلاج التهاب الكبد C بواسطة ال FDA • وقد أظهر الانترفيرون البقرى انه يساعد على تحسين معدل الحمل فى الأغنام ، لأنه يزيد عملية التعرف الأمى ، والذى من خلاله يتعلم الجهاز المناعى للشاه ، أن الجنين النامى ، يجب ألا يرفض • وهذا الاستخدام غير العادى للعشائر الخلوية ، قد ينتشر مثل الاستخدامات الطبية •

معامل تنكرز النسيج (TNF) : وهذا المعامل يقوم بابطاء نمو الخلية ، ويقتل بعض الخلايا السرطانية ، وسلالات الخلايا • ولذا يعتبر مرشحا كبيرا للعقار المضاد للسرطان ، وكجزء سمى من المناعة السمية • ويستخدم أيضا فى تدمير الخلية ، والتى قد تحدث فى بعض الالتهابات ، لذا فان ايجاد طرق لايقاف تأثير TNF ، يعتبر أيضا من العقاقير التى فى القمة •

والعديد من الشركات تقوم بتطوير مستحضرات العشيرة الخلوية باستخدام الهندسة الوراثية من أجل الاستخدام الدوائى : حيث أنتجت جينتك الانترفيرون جاما ، وقامت سيتوز وشيرون بانتاج IL-2 بينما قامت شركة اميونيكس بانتاج (GM-CSF) •

D

DABS الأجسام المضادة ذات الصفة الواحدة السائدة

هذه الأجسام المضادة التى توجد بها سلسلة بروتينية واحدة ، والتى تشتق من احدى الصفات السائدة لبنية الجسم المضاد ، ومن ثم جاءت التسمية ، الأجسام المضادة ، ذات الصفة الواحدة السائدة أو (dabs) وقد أظهر ذلك جريج ونتر من جامعة كمبردج بالمملكة المتحدة ، بأن فى بعض الأجسام المضادة ، يرتبط نصف جزىء الجسم المضاد ، بموروثه المضاد المستهدف ، بنفس الطريقة التى يرتبط بها الجزىء ككل . وفى العادة يتكون موقع الربط لأى جسم من سلسلتين من البروتين .

ان الميزة المهمة لـ dabs ، ترجع الى أنه يمكن صنعها من البكتيريا أو الخميرة . وتمتلك جميع الأجسام المضادة سلسلتين من البروتين ، ولذا فانها تحتاج الى أن تهندس وراثيا مع اثنين من الجينات . ونظم متجه الاستنساخ الجينى ، قائمة من أجل هذه العملية ، بالرغم من أن هذه العملية تعتبر صعبة الى حد ما . وتقدم ال dabs السبيل لاستنساخ جزيئيات شبيهة بالأجسام المضادة داخل البكتيريا ، ومن ثم تكون قادرة على فصل ملايين الأجسام المضادة ، بطرق أيسر من فصل الأجسام المضادة أحادية الاستنساخ .

والأفكار المماثلة لهذا الموضوع ، هى تقنية ربط الموروث المضاد أحادى السلسلة (sca) والذى قامت شركة جينكس بالحصول على براءة اختراعه ، وهى مواقع ربط الجسم المضاد المخلقة حيويا (BABS) ، التى اخترعت عن طريق الجزيئيات الحيوية الخلاقة ، ووحدات التعرف الصغرى (MRUs ، أو مناطق التحديد المتنامة ـ CDRs) والتى تعتبر أكثر وصفا

عموميا عن الجزء الأصغر من الجسم المضاد ، الذى تحتاجه من أجل الارتباط مع هدفه • و SCAs هى صفات الربط السائدة للجسم المضاد ، والتى من خلالها ، ترتبط السلسلتان مع ببتيد قصير ، بحيث يمكن انتاجهم من جين واحد • وهذا يجعل من السهل انتاجهم داخل البكتيريا من الـ د ن أ المعالج ، حيث لا توجد حاجة الى السلسلتين اللتين تحتويهما بنية الجسم المضاد العادى ، لكى يصنعا منفصلين ثم يجمعا داخل الخلية •

فى معظم نظم البروتينات المشتقة من الجسم المضاد ، فان الفكرة ، هى استخدام الجهاز المناعى فى توليد موقع ربط عشوائى ، والذى يبنيه بعد ذلك المهندس الوراثى داخل الجزىء ، والذى يكون أكثر سهولة فى الاستخدام عن الجسم المضاد • وهكذا فانهاتعتبر أمثلة جية حقيقية من فكرة الاستنساخ الداروينى •

انظر أيضا تركيب الجسم المضاد ص : ٣٥ •

الاستساخ الداروينى ص : ١٣٣ •

الاستنساخ الداروينى DARWINIAN CLONING

ويقصد بهذا المصطلح ، اختيار عدد كبير من نقاط البداية العشوائية الأساسية ، فضلا عن عزل الجينات الطبيعية ، أو عمل واحدة اصطناعية مصممة بعناية • من هذا الخليط ، فلن تختار بأى الوسائل المتاحة ، هذه الجزيئيات التى تكون أكثر شبها للجزيئيات التى تريدها عن بقية الجزيئيات • (وتعتمد طريقة اختيارها على نوع الجزيئيات التى تريدها) • وتقوم باجراء التغيير الاحيائى على هذه الجزيئيات ، لكى تستحدث مجموعة جديدة من المتغيرات ، ثم اعادة الاختيار ، بصنع متغيرات أكثر ، وهكذا ، الى أن تحصل على الجزىء المطلوب •

وتوجد عدة رتب من الجزىء الحفاز المناسب لذلك •

الأجسام المضادة الحفازة (انظر الموضوع ص : ٩٢) • وفى الواقع فان كل الأجسام المضادة قد نشأت بهذه الطريقة : ويقوم الجسم بالاختيار العشوائى والعمليات الانتخابية داخل الجهاز المناعى •

البروتينات العشوائية : ومن حيث المبدأ ، يستطيع أى شخص أن يستنسخ قطعة عشوائية تماما من ال د ن أ فى متجه تعديل ، ويقيس النشاط الانزيمى ، ويجرى التغييرات فى مستنسخات ال د ن أ ، التى تبين النشاط الأفضل عن طريق التغيرات الجينية العشوائية ، ثم يختار مرة أخرى ، وهكذا • وبالرغم من أن هذا العمل يعتبر مجهدا ، حيث يوجد اجراء معقد تماما عادة عند تحويل قطعة من ال د ن أ الى مستنسخات تعديل الخميرة أو البكتيريا ، ثم اختبار النتائج • (ولا يشترط أن يكون البروتين حفازا : قد يكون بيبتيدا ، والذى يكون مرتبطا مع بروتين متقبل، أو حتى جزىء ذى خصائص بنائية مهمة) •

المتغير من البروتينات العشوائية هو تقنية الآكل الاندماجى • وفى هذه الحالة ، يكون البروتين العشوائى جزءا من الغطاء البروتينى للبكتيريا الآكلة • ويتم صنع عدد كبير من البكتيريا الآكلة ، ويوصل بداخل كل منها بروتين عشوائى مختلف • وعندما تصيب البكتيريا الآكلة الخلية المضيفة ، فانها تنتج جزيئيات فيروسية معدية ، مع بروتين عشوائى مبعثر بالخارج ، ويمكن الامساك بهذا البروتين باستخدام الجسم المضاد ، أو تختبر من أجل النشاط الانزيمى • ثم تنمو بعد ذلك البكتيريا الفائزة فى عشيرة ، لكى تعطى كمية كبيرة من البروتين المرغوب •

مضاد الاحساس : ان الكلمة **(aptamer)** ، قد ابتكرت من أجل مضاد الاحساس لد ر ن أ وال د ن أ • ان نقطة البداية فى هذه الحالة ، هى سلسلة عشوائية من القواعد ، والتى تكون مرتبطة بالجزىء المستهدف • وتلك الجزيئيات التى لا ترتبط ، أو يكون ارتباطها ضعيفا ، يمكن التخلص منها وطردها عن طريق عملية الغسيل • والجزيئيات القليلة (من ملايين الجزيئيات) التى تتبقى ، يتم فصلها وتكبيرها باستخدام ال (PCR) .

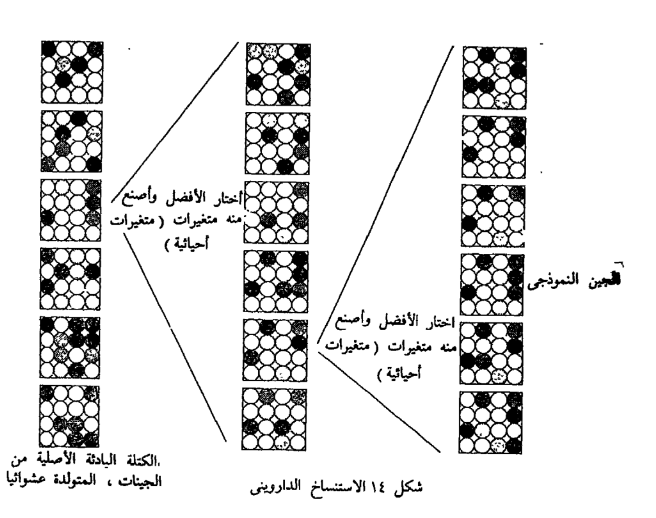
ال ر ن أ الحفاز : ويمكن اختيار ال ر ن أ بهذه الطريقة ، ولكن باضافة ميزة أخرى ، وهى أن ال ر ن أ تعتبر حفازة من نفسها • وقد تم عمل هذا الاختيار الداروينى لصنع ال ر ن أ والتى تربط الجزيئيات الكيميائية خفيفة الوزن بشدة • والخطوة التالية ، هى ايجاد تلك الجزيئات التى تربط حالة الانتقال التمثيلية لتفاعل ، يكون قادرا على صنع حفاز ر ن أ جديد •

ان من مميزات النظم الداروينية ، هى أنها التى تختار الحفاز الجديد من عدد كبير من الاحتمالات • ويوجد أكثر من ١٠٠ حمض أمينى محتمل بروتينى عن الالكترونات الموجودة بالكون ، ولذا فان حصرها جميعا يعتبر

أمرا مستحيلا · بالرغم من أن هذا الأسلوب قد أفضى الى الحفاز المرغوب فى خلال خطوة واحدة فى كل مرة · واذا لم يكن الحفاز الذى تريده غير موجود فى الطبيعة ، فان هذه الطريقة قد تغتبر سبيلا للحصول عليه · وقد اسست شركة (affymax) خصيصا لكى تضطلع بهذه التقنيات · وهناك بالطبع مجموعات أخرى تستخدم طرقا مشابهة ، وكل منها لايزال تحت التجارب ·

انظر أيضا مضاد الاحساس ص : ٣٧ ، الأجسام المضادة الحفازة ص : ٩٢ ·

انظر الرسم : ١٤ ·

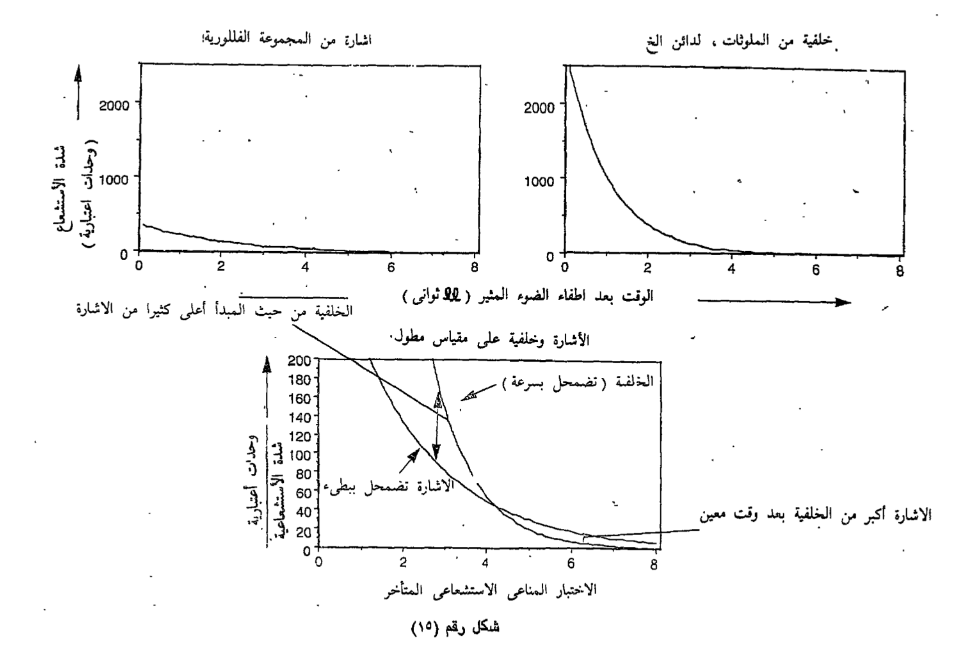


شكل ١٤ الاستنساخ الداروينى

الاختبار المناعى الاستشعاعى المتأخر DELFIA

ويعتبر هـذا مصطلحا تجاريا وهو يطلق على الاختبـــار المنـاعى الاستشعاعى المتأخر ، والذى تقوم بتسويقه شركة PHARMACIA انه تطبيقات توع من الاكتشاف الاشعاعى المسمى بالاستشعاع المتص الموقوت • والمشكلة الناشـــئة من الاستشعاعية كطريقة للاكتشاف ، هى انه من المستحيل التمييز بين استشاعية الجزىء « العلامى » (ذلك الشىء المرغوب الكشف عنه) ، واستشعاعية أى شىء آخر فى العينة ، بما فى ذلك حامل العينة (ذلك الشىء الذى لا يرغب فى اكتشافه) • ان حل هذه المشكلة هو استخدام مادة استشعاعية لها (فترة نصف عمر) فللورية طويلة • أى تلك المادة التى تستمر استشعاعيتها لفترة طويلة ، بعد أن يكون مصدر الضوء المثير قد انطفأ • وينظر الشخص الى الاستشعاعية بعد انطفاء الضوء المثـــير •

انظر الرسم ١٥ •



اشارة من المجموعة الفللورية
خلفية من الملوثات ، لدائن الخ
شدة الأستشعاع
(وحدات اعتبارية)
2000
1000
0
0
2
4
6
8
الوقت بعد اطفاء الضوء المثير (ثوانى)
الخلفية من حيث المبدأ أعلى كثيرا من الاشارة
الأشارة وخلفية على مقياس مطول
الخلفية (تضمحل بسرعة)
الاشارة تضمحل ببطىء
الاشارة أكبر من الخلفية بعد وقت معين
وحدات أعتبارية
شدة الأستشعاعية
200
180
160
140
120
100
80
60
40
20
الاختبار المناعى الاستشعاعى المتأخر

شكل رقم (١٥)

ويعنى هذا المصطلح ، تقديم شيء ما الى العالم الخارجي (البيئة) وفى العادة يقصد به تقديم الكائن العضوى المستغل وراثيا الى حقل التجارب ، مثل هذه المخلقات غالبا ما يطلق عليها GMOs أى الكائنات العضوية الدقيقة المستغلة وراثيا ، أو أحيانا الكائنات العضوية الدقيقة المستغلة وراثيا GMMO ، وقد اقترح العديد من هذه التجارب ، والبعض منها تم تنفيذه — ومن المحتمل أن تكون أول هذه التجارب التى أجريت على السلالة البكتيرية المقاومة للصقيع فى كاليفورنيا عام ١٩٨٦ · وبنهاية عام ١٩٨٩ كان هناك ١٤٠ اذنا مدروسا للتجارب فى الولايات المتحدة ، وحوالى نصف هذا العدد فى أوربا ·

وكان هناك العديد من قوى الضغط السياسى والاجتماعى ، والعلماء التى أيدت وعارضت هذه التجارب، على أساس أن هذه الكائنات العضوية، قد يحتمل أنها خطيرة أو انها معروفة بخطورتها · ويعلم العاملون فى حقل التقنية الحيوية ان هذه المخاوف مبالغ فيها تماما ، ويدعون انه فى كل مرة يتخذون الاحتياطات لدرء هذه المخاوف ، بالرغم من ذلك يتخذ المعادون لهذه التجارب ، هذا الاحتياط ذريعة لاثبات أن الكائنات العضوية محل التجارب ، هى مصدر خطر حقيقى ·

ان تجارب الصوبة الزجاجية هى الامتداد الطبيعى لتجارب المعمل ، ثم بعد ذلك من أجل الكائنات العضوية المستخدمة فى التطبيقات الزراعية، تعتبر تجارب مدروسة قابلة للتطبيق · وتوجد بالمعامل سلسلة من الحواجز التى تمنع أى كائن عضوى من الكائنات المهندسة وراثيا من الهروب : مثل حجرات الضغط التى تدلل على عدم وجود الجراثيم ، اجراءات التعقيم ، وهندسة الكائنات العضوية وراثيا بالطرق التى تمنع بقاءها حية فى العالم الخارجى · ومن الضرورى ألا يسمح باستخدام أى من هذه الكائنات ، أو الاذن بالاستخدام فى العالم الخارجى · وتلك الكائنات التى تؤثر على الحقول ، الحيوانات ، التربة ، الخ · تحفظ بعيدا عن المزارع المجاورة ، بينما يتم التخلص من المواد الخطرة بعد التجارب

(فيما عدا الخنازير الاسترالية التى وجدت طريقها الى الأسواق بطريق الخطأ ، وتم بيعها كغذاء آدمى فى عام ١٩٨٨) .

انظر أيضا تنظيم التصريح بتداول الكائن العضوى ص : ٣٤٢ .

عملية نزع الـكبريت DESULPHURIZATION

أحد المجالات النوعية للتقنية الحيوية البيئية ، والتى كانت تجذب الاهتمام ، هى عملية نزع الكبريت من البترول والفحم . وتنتهى البقايا الكبريتية فى الوقود الى ثانى أكسيد الكبريت ، عندما يحترق الوقود ، مسببا بذلك الأمطار الحمضية .

وبالرغم من أن الوقود الذى يحتوى على الكبريت يعتبر غالبا أرخص من الوقود النقى . وبالتقدير التقريبى ، فان الفحم الذى يحتوى على نسبة عاليـة من الكبريت ، سوف يحتوى على ٦٪ من الكبريت ، والتى يكون معظمها من خامة البايرايت ، ويكلف من ٥٠ ــ ١٠٠ دولار فى الطن أقل من الفحم الذى يحتوى على نسبة كبريت ١٪ أو أقل . وعلى ذلك فانه يوجد دافع اقتصادى للتخلص من الكبريت الموجود بالفحم وبالبترول .

ويمكن استخدام نفس أنواع البكتيريا المستخدمة فى التعدين الحيوى، فى عملية نزع الكبريت من الفحم. وتقوم هذه البكتيريا بأكسدة الكبريتيدات (التى تكون غـــير قابلة للاذابة) ، الى كبريتيتات (والتى تكون قابلة للاذابة) . ويمكن التخلص بعد ذلك من الكبريتيتات ، مع البكتيريا ، ولا تصلح هذه العملية مع الكتل الفحمية ، حيث ان البكتريا لا تستطيع الولوج الى كتـل الفحم بنفس السرعة التى يمكن اعتبارهـا اقتصادية ، لكنها تصبح فعالة ، عند التعامل مع الفحم المجروش ، مثل ذلك الفحم المستخدم فى محطات توليد الطاقة الكهربية .

ويحتوى زيت البترول الخام أيضـا على كميات لا بـأس بها من الكبريت ــ ٠ر١٪ بالنســبة للخام المســتخرج من الشرق الأقصى الى ٣٪ بالنسبة للخام المستخرج من الشرق الأوسط .

وفى العادة تتم ازالة الكبريت من البترول ، عن طريق تقنية نزع الكبريت المائية والفيزيا كيميائية ، لكن العمل بطريقة الازالة بالبكتيريا قد أثبت فعالية واضحة :

رباط ثانى اكسيد الكبريت DISULPHIDE BOND

وهذا هو الربــاط الكيميائى فى البروتينــات ، والذى أكثر علماء التقنيــة الحديث فيه ، بسبب دوره فى تثبيت بنيتهـــا ثلاثية الأبعاد ، وبالتالى الوظيفة الطبيعية للبروتينات • انها تتكون عندما يتفاعل اثنان من الأحمــاض الأمينيــة السيستينية داخل البروتين ، لكى يشكل سيسيتينا واحدا متخلفا ، انهما يرتبطان من خلال ذراتهما الكبريتية ، والتى تكون لذلك قنطرة من كبريتات بينهما سلسلة متباعدة من الببيتيدات ، والتى تنطوى على بعضها البعض فى الفراغ • وبمجرد أن يرتبطا بهذه الطريقة ، فان السلسلة تقفل داخل هذه الطية ، حيث ان فتحها مرة أخرى ، يعنى كسر الرباط التساهمى •

وقد استخدم علماء التقنية الحيوية ، طرفا من الهندسة الوراثية ، لجعل البروتينات أكثر استقرارا ، عن طريق ادخال زوج من المتخلفات السيستينية داخل السلسلة ، فى أماكن تكون قريبة من بعضها البعض ، عندما تنطوى السلسلة • ثم يرتبطان بعد ذلك ليكونا قنطــرة الكبريتيد الثنائى ، وبذا يرتبطان (وتستمر الفكرة) بالبروتينات بطريقة قوية فى شكلها الأصلى •

تكبير ال د ن أ DNA AMPLICATION

وهذه هى طريقة استخدام الانزيمــات فى أخذ قطعــة من ال د ن أ ، وتضعيفها فى أنبوبة اختبار ، الى آلاف الملايين من النسخ • وتستخدم هذه الطريقة كثيرا فى الكشف عن جينات معينة هناك ، دون الحاجة الى استخدام النظــائر المشعة فى اكتشافها • ومن أفضــل الطرق وأكثرها

استخداما حتى الآن هو نظام سلسلة تفاعل البوليمراز (PCR) الـذى استحدثته سيتوس • وقد أعلن عن طرق أخرى ، وجار تطويرها والتى تشتمل على الآتى (ان الكاتب لم يحاول أن يصفها جميعا بالتفصيل هنا) :

★ سلسلة تفاعل رابط الأوعيةي الدموية : تستخدم انزيم الليجاز لد د ن أ ، وهو الانزيم الذى يربط جزيئين من جزيئيات ال د ن أ مع بعضها ، لربط اثنين من قليلات التنــوى ، اذا كان ال د ن أ المستهدف موجـــودا •

★ تكبير التسلسل المعتمد على الأحماض النووية : وهذا الأسلوب يخلق جزيئيا جديدا من ال د ن أ يرتبط بمنشط من أجل بوليمراز ال ر ن أ • وتحدث دورة التكبير عندما ينسخ بوليمراز ال ر ن أ هذا ال د ن أ على ر ن أ ، والذى يعود مرة أخرى الى د ن أ عن طريـق انزيم النســخ العكسى • ان مميزات هذه الطريقة ، هى أن ذلك يحدث فى درجة حرارة واحدة ، وان هذا البوليمراز ال ر ن أ يخلق العديد من جزيئيات ال ر ن أ من جزىء د ن أ واحد ، ولذا فان له امكانية فى أن يكون أكثر فعالية •

ويوجـد أيضا نظام يكون مبنيا على ر ن أ ، وهو نظام Q — B لجين — تراك • ان ال ر ن أ للفيروس الصغير Q-B — تتم مضاعفته بواسطة انزيم بوليمراز ر ن أ ، الذى يحمله فيروس Q-B- وباضافة جزىء واحد من ر ن أ Q-B فى أنبوبة من ناسخ Q-B ، والمادة الكيميائية الصحيحة ، وتملأ الأنبوبة ب ر ن أ Q-B • ويستخدم نظام تكبير الناسخ الانزيم فى نسخ مجموعة الـ ر ن أ ، والتى تنتسب الى الـ ر ن أ الأصلى ، لكن لها تسلسل مجس بداخلها • وبخلاف الأنظمة الأخرى المشروحة سابقا • (والتى تعتبر نظم تكبير استهدافية) فان هذا يعتبر نظام تكبير مجس •

ويجرى فى الوقت الحالى تطوير كل هذه الأنظمة لكى تستخدم فى التشخيصات الطبية ، بالاضافة الى الأبحاث • وتعانى جميعها بدرجات أقل أو أكثر من مشاكل حساسيتها الشديدة للتلوث •

انظر PCR ص : ٢٩٨ •

بصمة ال د ن أ — DNA FIGERPRINTING

بصمة الحامض النووى

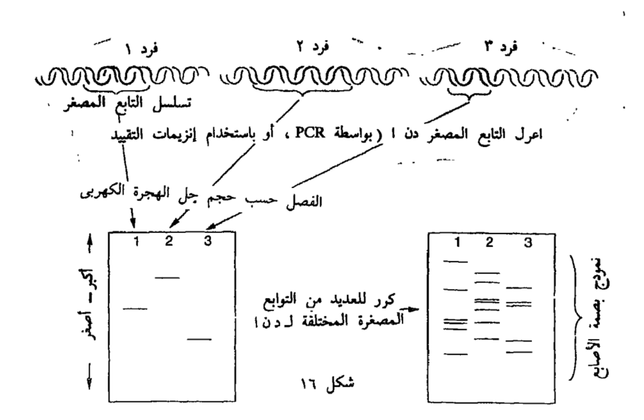
الديزوكسى ريبوز

ال د ن أ أو البصمة الجينية ، أو اللمحة الجانبية ،هى طريقة لعمل نمط موحد من ال د ن أ لشخص ما ، والتى يمكن أن تستخدم فيما بعد لتمييز هذا الشخص من شخص آخر · وتعتمد جميع نظم بصمة ال د ن أ على مجسات ال د ن أ ، وهى القطع الصغيرة من ال د ن أ والتى تهجن فى الجينات من شخص ما ، للتعرف على قطع معينة من ال د ن أ من خلال المجموعة الكلية لل د ن أ · وقد اكتشفت مجسات ال د ن ا الأصلية عن طريق البروفيسور Alec jeffrey الذى استخدم التوابع المصغرة (minisatellite) لل د ن أ ، وهى ال د ن أ التى تتهجن الى أنواع قصيرة من القواعد تسمى بالمينى ساتالايت ، والتى تختلف بدرجة كبيرة بين الأشخاص · وحيث انه يوجد من ٥٠ ــ ١٠٠ نوع من الساتالايت لدى كل شخص ، فان احتمال وجود نفس النمط من الساتالايت لدى شخصين متشابهين يعتبر أمرا مستبعدا الا اذا كانا ذوى قرابة ·

تستخدم نظم بصمة ال د ن أ مجسات مختلفة · ومن الممكن خلق « مجسات وضعية فريدة » · ولما كانت بصمات مجسات ال د ن أ ، تخلق نمطا شبيها بسلم غير منتظم لكى يقارن بين الأفراد ، فان المجسات الوضعية الفريدة ، تكتشف تسلسلا واحدا فقط من ال د ن أ ــ درجة واحدة على السلم · وهذا يجعل من المقارنة بين شخصين أمرا سهلا ·

وقد استخدم ال pcr فى بصمة ال د ن أ بطريقتين : أولاهما : أن الـ pcr يمكن استخدامه فى تكبير كميات ضئيلة من ال د ن أ الى كميات كبيرة يمكن الكشف عنها ، باستخدام تقنيات ال pcr التقليدية · ثانيتهما: يمكن استخدام ال pcr فى اكتشاف القطع العشوائية من ال د ن أ التى تتصادف أن تكون متغيرة الى حد كبير بين الأفراد · وتسمى هذه الطريقة بــ RAPD وهى التكبير العشوائى لل د ن أ المتعدد الأشكال ·

انظر الرسم ١٦ ·



شكل ١٦

وقد استخدمت بصمة ال د ن أ فى مجالات كثيرة كاثبات على الأبوة، وفى حالات الاغتصاب والقتل ، لتحديد الأشخاص الجناة • وحتى عام ١٩٨٩ كانت شهادتها لا يمكن الطعن فيها ، لكنه منذ ذلك الحين ، ظهرت حالات عديدة تدحض على بينات بصمة ال د ن أ التى جمعت أو حللت ، بداية من قضية (VS castro) الرسمية فى نيويورك ، حيث دحضت شهادة بصمة ال د ن أ ، التى افترض فيها الدقة الشديدة بناء على أسس واقعية فى الدفاع • وقد أدى ذلك الى الفهم الجيد لنقاط الضعف والقوة فى بصمة الـ د ن أ ، والى احكام الرقابة على الجودة فى معامل ال د ن أ •

مجســـات ال د ن أ — DNA PROBES

بالاضافة الى أن مجسات ال د ن أ تستخدم كمادة وراثية لبرمجة الخلايا ، لأداء وظائف معينة ، فان ال د ن أ يستخدم ككاشف فى حد ذاته • وال د ن أ المستخدم بهذه الطريقة ، يعتبر دائما كمجس د ن أ ، ويسمى أيضا مجس التهجين • ويستخدم خيط واحد من جديلة ال د ن أ المزدوجة لترتبط مع الخيط المستهدف من ال د ن أ • واذا كانت تسلسلات القواعد متتامة (الأدنين يرتبط مع الثايميدين ، الجوانين مع سيتوسايين) ،

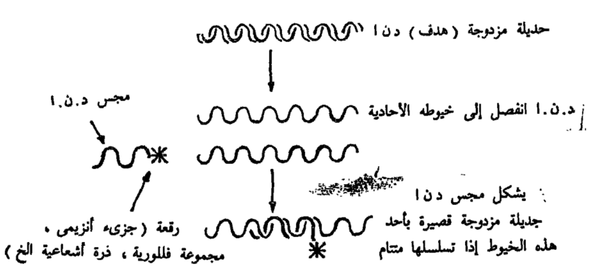
حينئذ تكون الجديلتان جديلة مزدوجة · وان لم تكونا متتامتين ، حينئذ لا تتكون الجديلة · وبناء على ذلك ، فان مجس ال د ن أ ، قد يستخدم كاشفا ليكتشف ، عندما يكون تسلسل معين من الـ د ن أ موجودا بين خليط من التسلسلات · ويطلق على عملية مجس الـ د ن أ الذى يرتبط بتسلسل مستهدف بعملية التهجين ، ويمكن استخدامها فى اكتشاف ال د ن أ ، أو ال ر ن آ ·

وقد استخدمت مجسات ال د ن أ فى أبحاث الوراثة لمدة تزيد عن ٣٠ عاما ، لكنها أصبحت شائعة فقط عندما ، أتاح استنساخ ال د ن أ مجسات ال د ن أ النقية ، لأن تشتق من جين واحد فقط · ولا تزال مجسات ال د ن أ ، هى الطريقة الأساسية لاكتشاف تسلسل د ن أ من بين خليط ، يكون دائما متحالفا مع تقنية ال blot لتحليل خلطات مركبة من جزيئيات ال د ن أ ·

وتستخدم مجسات ال د ن أ بصفة خاصة فى الجينات الطبية ، كأسلوب لاكتشاف ما اذا كان شخص معين يحمل جينا معينا أو لا (بالرغم من انه فى هذا التطبيق ، قد حل محله تدريجيا التقنيات التى أساسها ال blot) · ان هذه المجسات لها امكانات استخدام ، اكتشاف البكتريا الممرضة ، بالرغم من أنه لم يتحقق كما كان متوقعا لها فى أوائل الثمانينات · وتعتبر المجسات أيضا هى قواعد بصمة ال د ن أ (انظر الموضوع رقم : ١٤٢) ·

ومن الاستخدامات الشائعة لمجسات ال د ن أ هى اكتشاف جين مماثل ، لآخر مملوك فعلا · وبناء على ذلك ، اذا كان عندى مستنبت لجين ، يقوم بأداء وظيفة مفيدة لأحد الكائنات العضوية ، فانه يمكننى أن أستخدم ال د ن أ من هذا المستنبت لأحدد الجين المشابه (المثلى) فى سلسلة من الكائنات العضوية القريبة · (ويصر الصفائيون فعلا على أن « المثلى » له تعريف مختلف ، لكن القليل من علماء التقنية الحيوية هم الذين يعتبرون صفائيين) · ويعتبر ذلك مناقضا للجس التنافرى ، الذى يستخدم فيه مجس ال د ن فى ايجاد جين يكون مشابها فقط ، ليس متطابقا بالفعل ، الى ذلك الجين الذى صنع منه المجس · وقد يعتبر هذا مفيدا فى عملية النسخ ، لنقل مثلا ، الانزيمات المقاومة للحرارة من المحبات للحرارة ، اذا قمت بالفعل باستنساخ جين من كائن عضوى مثل أ· كولاى والذى يمكن زراعته واستغلاله ، ولكنه لا يعتبر مفيدا بدرجة كبيرة للتقنية الحيوية ·

انظر الرسم ١٧ ·



شكل رقم ١٧

وقد تم صنع مجسات الـ د ن أ بطرق تقليدية ، عن طريق استنساخ جين ، واستخدام الـ د ن أ الخاصة به كمجس • وفى السنوات الأخيرة الماضية تم صنع قليلات التنوى فى مخلق د ن أ ، وقد لاقت سمعة طيبة كمجسات • انها تتفاعل بطريقة سريعة ، وبذا تقلل وقت الاختبار ، ويمكن عمل أنواع منها أكثر تخصصا ، حتى يتم التمييز بين الجينات التى تختلف بقاعدة واحدة فقط ، ويمكن عملها بكميات كبيرة نسبيا ، وبتكلفة رخيصة • وفى الواقع فان الأساسيات الضرورية لمثل هذه التقنيات (PCR) مثل يمكن اعتبارها كشكل من أشكال المجس •

انظر أيضا التهجين ص : ٢١٩ •
النيكلوتيدات ص : ٢٨٥ •

تسلسل الـ د ن أ DNA SEQUENCING

بتحديد تسلسل القواعد فى الـ د ن أ (تسلسل الـ د ن أ) ، يعتبر أحد الدعامات الرئيسية فى تقنية استنساخ الجين • وتوجد هناك طريقتان عامتان لهذا التحديد :

١ ـ تقنية ماكسام وجابرت (الانحلال الكيميائى) • وهذا الأسلوب يقوم على استخدام المواد الكيميائية فى كسر الـ د ن أ الى قطع •

٢ ـ تقنية سانجر (طريق نزع الأكسجين الثنائى ، طريقة انهاء السلسلة) • وهذا الأسلوب يستخدم الانزيمات فى صنع سلسلة جديدة من الـ د ن أ على الهدف الذى تريد سلسلته ، باستخدام كواشف النازع الثنائى للأكسجين لمنع التسلسل العشوائى أثناء النمو •

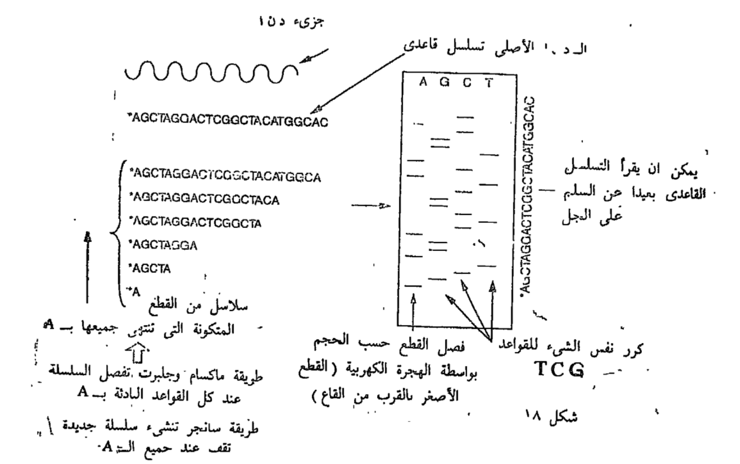
وفى كلتا الحالتين فان نتائج سلسلة التفاعلات يجرى تحليلها باستخدام الهجرة الكهربية للبولياكريلاميد ، لتعطى معلومات يمكن قراءتها مباشرة لكى تعطى تسلسل ال د ن أ الأصلى ٠

والاسلوب المصاحب هو استنساخ m13 . ان m13 هو الفيروس الصغير الذى يصيب أ ٠ كولاى ، والذى يعتبر مناسبا على وجه الخصوص لصنع قطاعات قصيرة من د ن أ بأن تتسلسل ٠ ومن احدى الطرق المفضلة لعمل تسلسل قطع كبيرة من د ن أ هى تجزئة سلسلة ال د ن أ الى قطع عشوائية، واستنساخ كل قطعة بادخالها فى فيروس m13 ثم تتسلسل الفيروسات عشوائيا الى أن تغطى كل تسلسل ال د ن أ الأصلى ٠ وهو ما يطلق عليه باستنساخ « Shotgun » أو التسلسل ٠

ان مشروع المادة الوراثية البشرية ، ذلك المشروع الذى يقوم باجراء تسلسل لثلاثة بلايين قاعدة من ال د ن أ للانسان ، قد أدى الى فوائد جمة فى بناء الربوطات لتسلسل ال د ن أ ٠ وحتى الآن ، فان الماكينات الآلية ، تعالج فقط الأجزاء المنفصلة من عمليات التسلسل ، وتستمر العديد من المعامل المتقدمة فى اجراء التسلسل يدويا ، وتدعى بأن النتائج يعتمد عليها كثيرا ٠

انظر أيضا مشروع المادة الوراثية ص : ١٩٨ ٠

انظر الرسم : ١٨ ٠



شكل ١٨

وهذا هو مصطلح شامل لكل الأشياء التى تحدث فى عملية التقنية الحيوية بعد العملية البيولوجية ، سواء أكانت تخمير كائن عضوى دقيق أم نمو نبات • انها عملية وثيقة الصلة بعمليات التخمير ، التى تنتج كميات كبيرة من خليط الركائز المخفف ، المنتجات ، والكائنات العضوية الدقيقة• ان هذه المنتجات ، يجب فصلها ، تركيزها ، ثم تنقتيها وتحويلها الى منتج مفيـــد •

وتوجد ثلاث خطوات رئيسية فى عمليات التصنيع النهائية :

الفصــل •

التركيز •

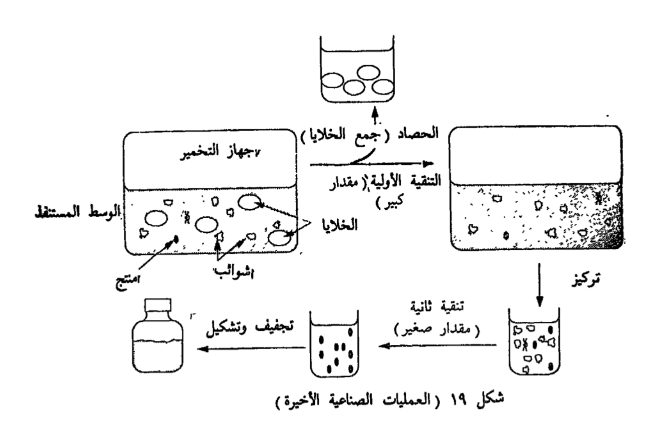
التنقية •

(انظر موضوع الفصل ، التركيز ، التنقية) • وتقوم الخطوة الأولى بفصل المنتج الخام من الكتلة الميكروبية ، والكتل الصلبة الأخرى ، والخطوة الثانية ، تقوم بازالة معظم الماء الموجود فى المنتج (ولذا فانها غالبا ما تسمى ب dewatering) ، بينما تقوم العملية الأخيرة بتركيز المنتج وتنقيته • وقد يكون الترتيب مختلفا الى حد ما لكنه بصفة عامة يقــع فى هذه الخطوات الثـــلاث •

وفصل الكتلة الميكروبية ، يعتبر أمرا مهما سواء أكان المنتج داخل الكائن العضوى الدقيق أو خارجه ــ ان الاختلاف هو أنك فى الحالة الأولى تحتفظ بالكتلة ، بينما فى الحالة الثانية ، فانك تتخلص من الكتلة • وقد يتم هذا عن طريق عمليات الطرد المركزى (وهى عملية ميلفة ، لكنها ذات فعالية مضمونة)،وطريق الترشيح وخاصة طريقة (cross-flow filterion) أو عن طريق التلبيد (وهى العملية التى يتم فيهـا اضافة شىء ما الى الميكروبات بحيث انها تتجمع مع بعضها وتستقر فى القاع) • وفى حالة ما يكون المنتج داخل الكائن العضوى ، فان عملية الفصــل تقوم أيضـا بتركيز المنتج : بالرغم من انك تضطر الى كسر الكائنات العضوية من أجل الحصول عليها •

وبعض من العمليات المشابهة ، يمكن استخدامها أيضا فى عملية التركيز • ان تجفيف حجوم كبيرة تماما من السائل ، يعتبر أمرا مكلفا ، لذا يمكن استخدام طرق الترشيح الفائقة أو الاسموزية العكسية (وكلتاهما طرق غشائية ، وتقوم على الاحتفاظ بالمنتج فى أحد أوجه الغشاء ، فى حين أن معظم الماء ينساب من خلالها الى الأخرى) وتعتبر طرقا شائعة •

انظر الرسم : ١٩ •



شكل ١٩ (العمليات الصناعية الأخيرة)

تركيز المنتج : ان نتيجة الخطوات السابقة ، تكون عادة محلولا مخففا نوعا ما من المنتج ، الذى يجب تركيزه • وقد يتم هذا عن طريق الاسموزية العكسية ، طرق الامتزاز ، والاستخلاص بواسطة سائل آخر •

التنقية : تنتج معظم منتجات التقنية الحيوية كخلطات بواسطة الخلايا ، لكنها تتطلب أن تكون فى شكل نقى • وتشتمل طرق التنقية على طرق الارتباط الكروموتوجرافى ، وطرق الترسيب النوعية العديدة • واذا تم انتاج المنتج عن طريق الهندسة الوراثية ، فانه قد يهندس ليكون لديه الخطاف الجزيئى ، والذى يجعله سهلا فى العزل •

انظر أيضا تمزيق الخلية ص : ٩٧ •

وهذه هى الطريقة التى يصل بها الدواء الى منطقة تأثيره • بالنسبة الى العقاقير التقليدية ، فان ذلك يعتبر اسما مختلفا من حيث الصيغة ، أى بأى صورة سيعطى بها الدواء للمريض (حبوب، كابسول، مصل، الخ) • ويمكن صنع الدواء أيضا كدواء قبلى ، مركبا ليس فى حد ذاته عقارا ولكن الجسم يستطيع تحويله بواسطة التغيرات الاحيائية الى دواء • اذا حدث التغير الاحيائى فى نسيج أو خلية ، فان الدواء سيبدأ مفعوله من هناك • وبالرغم من أن هذا يعتبر مجالا خصبا لعلم العقاقير ، فان تأثيره على مجال التقنية الحيوية يعتبر محدودا ـ بالرغم من أن هناك وجهين من أوجه التقنية الحيوية التى تهتم بتقنية توصيل الدواء •

أولا ، سمحت التقنيـة الحيـوية بتطوير سلسلة جـديدة من نظم توصيل الدواء ، مثل أجسـام شـحمية lipsomes ، وتقنيات الكبسلة الأخرى ، وآليات توجيه الدوام الذى أساسه الجسم المضاد (مثل السميات المناعية) التى توجه العقار الى الخلية أو النسيج المعين •

ثانيا ، خلقت التقنية الحيوية أيضا الحاجة الى نظم جديدة لتوصيل الدواء ، لتوصيل العقاقير المشتقة من التقنية الحيوية الى أماكن تأثيرها • ويعتبر ذلك أمرا خطيرا على وجه الخصوص فى حالة العقـاقير الحيوية ، وهى تلك العقاقير البروتينية التى لا يمكن تناولها عن طريق الفم ، حيث ان أحماض المعـــدة ، وانزيمـات الأمعاء ستعمل على تدميرها • وحتى لو استطاعت أن تقاوم الأجهزة الهضمية ، فانها لن تصل الى مجرى الدم ، لان جزيئيات البروتين من الكبر ، حتى تندمج فى جدران الأمعاء • والحل الواقعى هو توصيل الدواء بأسلوب ليس عن طريق الأمعاء (أى عن طريق الحقن) : ان هـذه الطريقة فعـالة تمـاما ، وهى الطريقة التى استخدمت لاعطاء المرضى الانسيولين (دواء بروتينى) لعشرات السـنين • وهـذه الطريقة نزاعة الى غزو الأنسجة والاعتداء عليها ، ومكلفة ، وتنضـوى على خطر مستمر للعدوى أو اتلاف الخلايا • وبناء على ذلك أقيمت شركات عديدة تعمل فى مجال التقنية الحيوية ، لايجاد أفضـل الطرق ، لادخال البروتينات الى مجرى الدم • وتوجد هناك عدة طرق :

التوصيل عبر البشرة : وهـذا الأسـلوب يستخدم طرق ادخـال البروتينات عبر البشرة دون احداث ثقب واضح بها ، أو تشتمل الطرق المسـتخدمة على المعالجة بالأشـــعة فـوق البنفسجية (iontrophoresis) وهو استخدام المجالات الكهربية فى دفع الدواء عبر البشرة مع ضغط عال

من سائل • ولما كانت البشرة ، قد جبلت على مقاومة مثل هذا النوع من الهجوم ، فان هذه الطرق لم تعد فعالة بالنسبة الى البروتينات •

التوصيل الفمى : أخذ الدواء بواسطة الفم ، مع بعض المواد التى تساعده على مقاومة الأمعاء • وقد تشتمل هذه المواد على كابحات البروتاز (لايقاف الانزيمات الهاضمة) ، أو مواد حاملة تقوم بحماية البروتينات ، لكنها تتحلل فى الوقت المناسب ، لجعل هذه البروتينات متاحة للامتصاص • وتشتمل الحيل الأخرى على ربط البروتينات بشىء ما مثل فيتامين ب ١٢ ، والذى يبدأ نشاطه من الأمعاء ، بحيث يبدأ البروتين فى الامتصاص معه •

التوصيل الأنفى / الرئوى : الخلايا المبطنة للرئتين وجزء من الأنف (خلاياهم الظهارية) تعتبر حواجز ضعيفة جدا بالمقارنة بالبشرة والأمعاء ، ولذا فانها تعتبر نقاط ضعف مهمة لتوصيل الدواء • ويعتبر الأنف جذابا على وجه الخصوص ، لان له سطحا داخليا كبيرا ، مع الكثير من الأوعية الدموية ، ومن السهل الوصول اليه •

اعادة تركيب البروتين : ان هذا الأسلوب يحاول اعادة تركيب البروتين بطريقة كيميائية ، لحمايته من الصعوبات التى تواجه ادخاله الى الجسم • وقد يتم ذلك عن طريق كبسلته (كما سبق) ، أو عن طريق ادخاله فى مواد حاملة مختلفة مثل الدكستران ، الأبومين ، الصمغ الصفراوى ، أو البوليمرات التخليقية مثل (Polyethylene glycol) أو تعديله كيميائيا بهذه المواد أو بمواد أخرى •

حاجز الدم ــ المخ : العديد من المواد الكيميائية فى الدم لا تؤثر على المخ والخلايا العصبية للنخاع الشوكى • وتحصل الخلايا العصبية على غذائها من الخلايا المحيطة ، ومن سائل النخاع الشوكى (CFS) ، الذى لا يعتبر جزءا من الجهاز الدورى لبقية الجسم • وتشكل الخلايا حاجزا لاختراق الأدوية الموجودة بالدم الى الخلايا العصبية بالمخ • وقد تعتبر هذه مشكلة ، حيث ان أخذ الدواء بطريق الفم أو حتى عن طريق حقنه ، يعتبر أسهل وأكثر أمنا من حقنه فى سائل النخاع الشوكى • ان جزءا مهما من المجهود الذى يبذل فى توصيل الدواء ينصب على اعادة تشكيل الدواء بحيث يستطيع اختراق حاجز الدم ــ المخ •

الى هذا الحد ، كانت نظم توصيل الدواء البروتينى أكثر ادمانا ، لكنها لم تكن شديدة الفاعلية • وليس من الواضح تماما فيما اذا كانت ستستمر ، أو يعاد تصميم العقاقير الحيوية ، لكى تكون أكثر فاعلية

كيميائيا ، وأكثر ملاءمة لدخولها الى الجسم ، قبل أن توجه نظم توصيل الدواء الى نشاط آخر ٠

انظر أيضا السميات المناعية ص : ٢٤١ ٠

مســار تطــوير الدواء DRUG DEVELOPMENT PATHWAY

ان قدرا فعالا من التقنية الحيوية ، يعتبر معنيــا بتطوير الأدوية الجــديدة ، والتى يغلب عليها طابع العقاقير الحيوية ٠ وكنتيجة لذلك فان مصطلحات تطوير العقاقير وترخيصها تتجه الى أبحاث التقنية الحيوية ٠ وهذا الموضوع ، يوجز النقاط الأساسية التى يتبعها مسار الدواء الجديد المنتخب ٠

الأبحاث ما قبل الاكلينيكية : وهى الأبحاث التى تتم قبــل تجربة الدواء على النــاس ، لكنها تتم عن طريق دراســات الأدوية التى تعطى للحيوانات ٠ تستخدم هذه الدراسات الطرق الكيميا حيوية ، فصل المتقبل، اختبارات استنساخ الخلية والتى تعتبر مجرد « أبحاث » ، حيث ان معظم الأدوية المنتجــة التى ينتجونها ، لن تصــنع الدواء ، بالقدر الذى يتم فى التجارب الأكلينيكية ٠

تجارب المرحلة الأولى : وهذه هى التجارب الأولى التى يقدم فيها الدواء المنتخب للنــاس ٠ ان التصريح الوحيــد المطلوب فى تجارب المرحلة الأولى ، يتم عن طريق المجلس الطبى الأخلاقى المحلى للمستشفى أو اللجنة (التى تكون مقتنعة تماما بأن هناك قدرا من الفائدة فى اجراء التجربة) ٠ ويكون الناس متطوعين عاديين أصحاء (وغالبا ما يكونون طلبة مدارس الطب) ، ويكون الغرض من التجربة ، تأكيد النشاط الدوائى ، للدواء ، وايجــاد أقل جرعة سيكون لها بعض التــأثير : وعلى ذلك تبدأ التجربة بجرعات صغيرة جدا ، ثم تستمر ٠ وفى العادة يطبق هذا الدواء على عدد قليل من الناس فى حدود من ١٠ ــ ٢٠ شخصا ٠

بعد المرحلة الأولى ، يبدأ المطور فى تقديم التطبيق الاستقصائى على الدواء الجديد (ويسمونه فى الولايات المتحدة (IND) ، أو ما يعادله فى الدول الأخرى (أى شهادة اعفاء التجربة الأولى CTX كما يطلق عليها فى بريطانيا) ، وتعتبر المعضلة التنظيمية الضرورية للمرور الى المرحلة الثانية من التجارب ، وعند هذا الحد يجب على المطور أن يثبت أن تجربته ، قد لاقت قبولا فى التطبيق مع قوانين المعامل الجيدة (GLP) فى التجارب ماقبل الأكلينيكية وتجارب المرحلة الأولى ٠ وبالنسبة الى الأجهزة الطبية مثل أجهزة الجراحة الترقيعية (التى يتطلب مسار تطويرها بصفة أساسية

نفس الاسلوب المتبع مع الدواء) ، ويستبدل ال IND بالتطبيق ٥١٠ (K) فى الولايات المتحدة ·

تجارب المرحلة الثانية : وهذه المرة الأولى التى يطبق فيها الدواء على المرضى · وهذه التجربة تجرى عادة فى مستشفى مركزى على عدد قليل من المرضى ، وتتم ملاحظة أية أدلة على أن الدواء له تأثير على المرض الذى يعالجه هذا الدواء · ويقال ان الدواء جار تجربته من أجل استطباب واحد ، أى مجموعة واحدة من الأعراض ، أو أحد أنواع الأمراض · ان الهدف من ذلك والتجارب اللاحقة هو لاظهار أن الدواء له تأثير على هذا الاستطباب · (لاحظ انه حتى هذه المرحلة فان الاختبارات قد تكون لأى مرض) · ومن أخرى فان عدد المرضى يكون قليلا ·

تجارب المرحلة الثالثة : وهى المرحلة التى يتم فيها انفاق قدر كبير من الأموال على تطوير العقار · ان الهدف من هذه المرحلة هو النظر فيما اذا كان للدواء أية قيمة لطرحه فى الأسواق ، لانه أفضل من العلاجات الحالية ، وليست له تأثيرات جانبية شديدة ، وهكذا · وهذا يتطلب المئات بل الألوف من المرضى (ويجب أن يتابع كل منهم بالتفصيل) ، ويكون عادة فى ستة مستشفيات مركزية على الأقل · وتجرى التجربة التعمية المزدوجة (double blind) بحيث ان لا الناس الذين أعطوا الدواء ، ولا الناس الذين يحللون النتائج ، يعرفون من الذى تلقى العقار ومن الذى تلقى علاج ارضائى (placebo) ، أى الدواء الذى يعطى لارضاء المريض (وهو يكون عبارة عن حبوب أو حقن ولا يحتوى على العقار الجديد ، الى أن يتم الانتهاء من التجربة · وتكون أحيانا تجربة تحويلية ، أى أن نصف عدد الذين تعاطفوا الدواء يتعاطون الدواء الوهمى والعكس صحيح · (ويساعد ذلك على تجنب المشاكل الناشئة ، عن اختلاف استجابة الناس للدواء) ·

وعند نهاية المرحلة الثالثة ، يقدم الدواء على أنه دواء جديد جاهز للتطبيق (وتسمى هذه المرحلة فى الولايات المتحدة ب NDA) أو رخصة تطبيق المنتج ((PLA فى أوربا) · وبالنسبة الى الأجهزة الطبية فان المكافىء لها هو موافقة ما قبل التسويق PMA · واذا تمت الموافقة ، فان الدواء يمكن أن يباع ·

تجارب المرحلة الرابعة : بالرغم من أن بيع العقار لا يعنى ان تطويره قد انتهى · فان تجارب المرحلة الرابعة ــ مراقبة ما بعد التسويق ــ يتم فيها الاضطلاع بالبحث فى التفاعلات النادرة غير الملائمة ، للبحث فى احتمالات تقليل الجرعة (لأن التقديرات الأولية المشتقة من تجارب المرحلة الثالثة تكون عالية نوعا ما) ، ولتوسيع مدى الاستطباب الذى يستخدم فيه

الدواء • ومد الاســتطبابات قــد يحــدث ، بســبب (Off lable use)
وهو استخدام الدواء عن طريق الأطباء لأنواع من العلاج تختلف عن تلك
المصرح بها للدواء • ولا يوجد شيء لمنع الناس من القيام بهذا ، على شرط
أن يكونوا حريصون جدا على التأكيد لمرضاهم انهم قد أجروا تجارب فعالة
عليهم • والتجارب الناجحة تؤدى الى أفكار جـديدة لاســتخدام الدواء ،
ومن ثم تجارب اكلينيكية جديدة ، للنظر فيما اذا كان الاستطباب الجديد
للدواء هو المناسب لهذا النوع من الدواء •

انظـر أيضـــا التطبيق المعملى السليم / اجراءات التصنيع السليمة
ص : ١٩٩ •

E

أجهـزة الاحسـاس الكهروكيميائيـة

ELECTROCHEMICAL SENSORS

وهى أنواع من أجهزة الاحساس الحيوية التى تستخدم فيها عملية حيوية ، جهاز احساس كهربيا لعمل جهاز احساس . ومن الأنواع العامة التى تمت دراسـتها من أجهزة الاحسـاس الكهروكيميائية ، الالكترود الانزيمى .

(انظر الالكترود الانزيمى ص : ١٦٥) .

الأنواع الأخرى تقرن النتيجة البيولوجية بأخرى كهربيـه من خلال سلسلة من الآليات . ومن بين الأنواع المعروفة ما يلى :

أجهزة الاحساس الأكسجينية ذات الأساس الالكترودى : وهى أجهزة الاحساس التى يكون فيها الاكسجين الالكترودى (الكترود كلارك) ، هو الخلية الكهروكيميائية القياسية ، التى تقيس كمية الأكسجين فى محلول والتى تغطى بمادة بيولوجية ، وتقوم بتوليد أو (الأكثر شيوعا) تمتص الأكسجين . عندما تكون المادة البيولوجية نشطة ، تنخفض كمية الاكسجين القريبة من الالكترود ، وتتغير الاشارة الصادرة من الالكترود . وقد تكون طبقة التغطية النموذجية هى انزيم الاكسيداز (والذى يستهلك الجزىء الاكسيجينى فى أكسدة ركيزة معينة) أو خلية بالكامل (والتى تستهلك الاكسجين عندما تكون موجودة بين سلسلة من الركائز) . وهذا النوع الأخير من أجهزة الاحساس الحيوية ـ أجهزة الاحساس الميكروبية ذات الأساس الخلوى ـ يمكن اسـتخدامها فى الكشف عن السـموم ، اذ أن السـموم تتلف الخلايا وبالتـالى تقلل المعـدل الذى تستهلك به الاكسجين .

- أجهزة اخساس الاس الهيدروجينى ذات الأساس الالكترودى : وفى هذه الحالة أيضا ، فان الكترود الاس الهيدروجينى الكهروكيميائى القياسى، يغطى بمادة بيولوجية • العديد من العمليات البيولوجيـــة ، تقوم برفع أو خفض الاس الهيدروجينى (PH) ، وبذلك يمكن اكتشافها عن طريق الكترود الاس الهدروجينى • وقد تتضمن الأمثلة على ذلك عملية التحلل المائى للاستر الى حمض وكحول ، أو مرة أخرى التغير الاحيائى للركائز المتعادلة الاس الهيدروجينى بواسطة بكتير • وفى احدى الدراسات التى كان يقصد منها قياس الاس الهيدروجينى داخل فم متطوع ، عن طريق ادخال الكترود ذى اس هيدروجينى صغير جدا ، كان ما اكتشفه الالكترود هو وجود السكر • ونمت البكتيريا فوق الالكترود ، وفى كل مرة يتناول فيها الشخص أطعمة بها مواد سكرية ، فان البكتيريا تقوم بتحويل بعض منهـــا الى حمض اللاكتيك أو الاسيتيك ، وينخفض الاس الهيدروجينى المجاور لها من ٧ الى ٥ر٤ •

الدمـــج الـــكهربى ELECTROPORATION

وهى طريقة استغلال الخلايا ، بتعريضها الى مجال كهربى قوى • وقد أظهرت الدراسات الأولية (كما قد يتوقع المرء) أنه عندما يقوم أحد بتعريض الخلايا الى قوى كهربية قوية ، فان الخلايا لاتستطيع الدوام أمام التجربة ، الا انه اذا تغيرت الظروف بطريقة مناسبة ، فانه يمكن استخدام الدمج الكهربى مع ال د ن أ فى ادماج الخلايا •

تحـــويل الخلايا ــ ادخال ال د ن أ اليها ــ يمكن انجـــازه بسهولة وذلك بتعريض الخلايا الى مجال كهربى مناسب ، عندما تكون فى محلول د ن أ • ويبدو ان المجال الكهربى يقوم بتعديل الغشـــاء الليبيدى الذى يحيط بالخلايا ، ويزيد بدرجة كبيرة معدل الامتصاص ، وهى الآلية التى عن طريقها ترفع الخلايا المواد الكيميائية من المحلول ، وتأخذ ال د ن أ الى الخلية ، ولايتم استخدام هذه الطريقة على نطاق واسع مع الحيوانات أو الخلايا البكتيرية ، بينما طورت طرق أخرى ، تعتبر مناسبة تماما ، وبالرغم من ذلك فان طريقة الدمج الكهربى قد درست بتوسع عند الحديث عن ادخال ال د ن أ الى البروتوبلاستا النباتية ، وعلى مستوى أقــل فى الخلايا الفطرية • الا أن بعض المشتغلين فى هذا الحقل ادعوا أن عملية الدمج الكهربى أو الهجرة الكهربية ، يمكن ادخالها أيضا الى خلايا النبات

السليمة (أى الخلايا التى لاتزال جدرانها موجودة) : ان الدليل على ذلك بصفة عامة يعتبر ضعيفا ٠

وكان الاستخدام الأول لعملية الدمج الكهربى فى ادماج الخلايا البروتوبلاست للخلايا النباتية أو الخلايا الحيوانية ككل ، يمكن جعلها تندمج ، بوضعها متجاورة لبعضها ، وتعريضها الى مجال كهربى قوى ٠ ويبدو أنه لا توجد حدود معينة لأنواع الخلايا التى يمكن دمجها ببعض بواسطة هذه التقنية ٠ وقد أظهرت نتائج الدراسات الأولية خلايا ميتة ، ولما طورت التقنيات فى الوقت الحالى ، ساعدت عن طريق ادماج الخلايا على انتاج نسل له القدرة على الحياة باستخدام أسلوب الدمج الكهربى ٠ وتشتمل الاستخدامات فى الوراثة النباتية على عمل النباتات المهجنة ، والنباتات كثيرة الصبغيات (الكروموسومات) ٠ وتلك الأخيرة ، هى النباتات التى تحتوى على عدد غير عادى من الكروموسومات (الذى يكون عادة قدر عدد الأنواع العادية مرتين أو ثلاثة) ٠

تقنيـة الأجنـة EMBRYO TECHNOLOGY

تقنية الأجنة ، يعتبر مصطلحا شاملا ، لأى استغلال لأجنة الثدييات، ويرتبط هذا الموضوع مع التنقية الحيوية من خلال مجالين : أولا ، أن طرق التقنية الحيوية ، والمواد المتاحة فيها تجعل من تقنية الأجنة أمرا يسيرا ٠ ثانيا ، ان أساليب التقنية الحيوية ، مثل تقنية العبور الجينى ، تعتمد على تقنية الأجنة فى امدادها بأدوات الصناعة ٠ وتشتمل تقنية الأجنة على :

● الاستنساخ : ويمكن اجراء هذا الاستنساخ بأسلوبين من حيث المبدأ عن طريق انقسام الجنين (انظر أسفل) ٠ أو عن طريق الاستزراع النووى ٠ وفى الطريقة الأخيرة ، يتم أخذ نواة خلية من خلية تامة النمو ، ووضعها فى بويضة مخصبة ، تم نزع نواتها ٠ وتستمر البويضة فى النمو باستخدام المادة الوراثية الموجودة بداخل الخلية التامة النمو ٠ وبما انه يوجد بلايين الخلايا فى أى حيوان ثديى بالغ ، فان ذلك يفتح الطريق الى عمل بليون مزرعة قوية من شخص واحد ٠ أو قد تستطيع الخلية التامة النمو انتاج هذا القدر الهائل ، لكنه يبدو انه يعتمد فى هذا الأسلوب على الضفادع فقط ، وحتى هذه فان أمهر العلماء فى هذا الحقل ، لا يستطيعون زراعة الأجنة بهذه الطريقة أحيانا ٠

● انقسام الجنين : « emryo هى الفترة ما بين التصاق البويضة المخصبة بجدار الرحم ونهاية الشهر الثانى من الحمل » : وفى هذه الطريقة يتم أخذ الجنين عندما يكون متكونا من بضع خلايا قليلة ، وشطره الى حزم أصغر من الخلايا • ويمكن عمل حتى ثمانية أجنة بهذا الاسلوب — واذا فمت بشطر الجنين الثديى أكثر من هذا القدر ، فان المجموعات المتكونة من الخلايا لايمكنها أن تنمو الى أجنة (fetuses) (وهى الفترة من نهاية الشهر الثانى من الحمل وحتى الولادة) •

● الاخصاب فى أنابيب الاختبار : وهذا هو الأسلوب المستخدم بطريقة واسعة على الحيوانات والانسان ، ويقصد به اخصاب البويضة بواسطة الحيوان المنوى خارج رحم المرأة •وعادة يتم استزراع البويضة المخصبة لبضعة أيام قبل ايلاجها داخل الرحم ، للتأكد من ان الاخصاب قد تم • وقد كان موضوع الاخصاب فى أنابيب الاختبار ، مثار جدل انفعالى عنيف منذ ابتكاره فى فترة الثمانينات ، وتطبيقه على البشر • والتقنية المشابهة لهذا الموضوع هى ال (GIFT) والذى يتم من خلاله حقن الحيوان المنوى مباشرة الى قناة فالوب ، وهو يعتبر بمثابة نصف الطريق بالنسبة الى عملية الاخصاب الخارجى الكاملة التى تتم فى أنابيب الاختبار •

● الاخصاب الاصطناعى : ويتم فيه اخصاب الأنثى بالحيوان المنوى من الذكر بدون جماع • وقد تم تطبيق هذا الاسلوب على البشر ، حيوانات المزرعة ، الأسماك ، والمحارات والعديد من الأصناف النباتية (بالرغم من انه لا يسمى بهذه التسمية فى الحالة الأخيرة) •

● تخزين المشيج والجنين : وفى هذه الطريقة يتم تخزين البويضات، الحيوان المنوى ، أو الأجنة المخصبة خارج مصادرها الطبيعية (حيوان أو انسان) • ويعنى ذلك بصفة ثابتة تجميدها فى درجات حرارة سائل نتروجينى • وقد أثار هذا التطبيق أيضا جدلا شعبيا عنيفا •

والموضوعان الآخران المثيران للجدل بخصوص تقنية الأجنة هما : التشخيصات الجينية المبنية على د ن أ : ولما كانت مسابر الـ د ن أ تستطيع اكتشاف الجينات المصابة ، سواء أكانت قد قامت بفعل شيء ما أم لا حيث أمكن استخدامها فيما اذا كانت بويضة مخصبة ، جنينا (EMBRYO) ، أو جنينا (FETUS) تحمل جينا غير مرغوب فيه • واذا كانت المرأة لديها جينات معيبة ، فانه يمكن اجهاضها قبل أن يتمكن الجنين من النو • وهذه الطريقة غالبا ما يكتنفها الجدل حول القبول الأخلاقى لعملية الاجهاض ، ان كل التشخيصات الرحمية التى تتم غالبا فى داخل رحم المرأة ، « أى التشيخصات التى تتم على جنين فى مرحلة نمو داخل رحم المرأة » يتم اجراؤها ، لجعل القرار للأم فيما اذا كانت راغبة فى

مواصلة الحمل من عدمه . ولا توجد علاجات للأمراض التى تكشف عنها تقنيات ال د ن أ ، ولا توجد مداواة لها ، للانتظـــار حتى يكتمل نمــو الجنين ويولد طفلا . وعلى ذلك فان السبب الوحيد فى اجراء اختبارات ال د ن أ ، وهو اعطاء الخيار للمرأة لكى تقرر فيما اذا كانت ترغب فى الاجهاض ، ويرى أنصار عدم الاجهاض ان اجراء اختبار ال د ن أ فى رحم المرأة يعتبر جزءا من تقنية الاجهاض .

متى يتكون الجنين .. Fetus ؟ : النظام السائد فى المملكة المتحدة الذى لاقى قبـــولا وتأثيرا عامـــا حســـب تقرير (Warnock) ، هـــو ان الجنين لايتم اعتباره انسانا قبل ١٤ يوما ـ وقبل هذه الفترة يمكن تصنيفه على انه (مرحلة ما قبل الجنين) ، وبعد ١٤ يوما يصبح جنينا ، ويبـدأ فى اكتساب بعض الحقوق كانســان . ويكون أحيانا بين هــذه الفترة وحوالى الأسبوع الخامس عشر ، يمكن اعادة تسمية الجنين على أنه (FETUS) . وهو (الجنين من الشهر الثالث حتى الوضع) . ولا يعتبر هذا الجنين قادرا على الحياة المستقلة قبل ٢٤ أسبوعا من الحمل (وحتى بعد هذه الفترة فانه يكون فى حاجة الى تدخل طبى عبقرى ، مع مخاطرة كبرى من أن يتعرض الجنـين الى التشوه الخلقى) . وبمرور فترة ٣٥ أسـبوعا من الحمل فان الجنين يكون قادرا على الحياة المستقلة ، اذا تمت العنـاية بوضعه فى وحدة العناية بالأطفال المبتسرين (وهى وحـدة عناية خاصة بالطفل ، وتسمى SCBU ، وتنطق سكيبو) . ومن الواضح انه فى مكا ما بين الاخصاب وال ٣٥ أسبوعا من الحمل ، فان مرحلة ما قبل الجنين/ الجنين/المرحلة المتقدمة من الجنين المتطور ، يصبح الجنين انسانا . وهناك جدل كبير ، حول الوقت الذى يكتسب فيه الجنين الصفة البشرية ، وفيما اذا كانت فى وقت محدد أم أنها عملية مستمرة .

(انظر أيضا معامل السماحية ص : ٤١٥) .

(مزارع) الخليـة النباتيـة
EMBRYOGENESIS (IN PLANT CELL CULTURE)

ان نشوء أو تكون الأجنة ، يقصد به تشجيع الأنسجة النباتية على تكوين نباتات جديدة فى آنابيب الاختبار . وقد أظهـرت التجارب الأولى التى أجريت فى أواخـر الخمسينيات ، ان القطع الصغيرة من نســيج

الجزر ، تستطيع ان تنمو الى نباتات جزر كاملة ، عن طريق استزراعها فى ظروف معقمة ، باستخدام المواد الكيميائية الصحيحة • وتعتبر النباتات الجديدة عادة ، متشابهة جدا مع نباتات الأجنة ، التى خرجت لأول مرة من البذور ، ولذا فان ذلك يمثل عودة الخلايا الى « البرنامج الوراثى » عند بداية دورة حياة النبات • بالرغم من ان هذا لايحدث فقط الا مع بذور الخلايا (الخلايا الجرثومية) ، فان نشوء الخلايا ، التى نحن بصددها هى تكون الأجنـة للخلية الجسـدية ، أى تكون الأجنـة من خارج جهاز التناسل المعتاد • وهناك عدد كبير تماما من النباتات التى تنتج الأجنة بين الفينة والأخرى بدون ان تنتج البذور ، ولذا فان جعلها تتناسل فى مستنبت الخلية ، يعتبر استغلالا للآلية الموجودة ، فى معظم أو ربما كل النباتات •

ان انتاج الأجنة يتم فى مرحلتين : مرحلة بدء العمل (Initiation) ومرحلة النضج (Maturation) • وتتطلب المرحلة الأولى مستوى عاليا من مجموعة الهرمونات النباتية تسمى : الاكسين (وهى المادة العضوية التى تعدل أو تنظم نمو النباتات وبخاصـة تكون الجذور الخ) : بينما تحتـاج المرحلة الأخيرة الى مستوى منخفض • ويجب أن تكون المـواد الكيميائية الأخرى عند مسـتويات مناسبة أيضا • وعلى ذلك فان الاجراء المتبع يكون عادة بأخذ قطعة من نسيج النبات ، ووضعها فى وسط عال من مادة الأكسين ، حيث تنمو الخلايا الى كتلة من الكالوس (خـلايا برانشيمية غير متميزة) • وهذه الكتل من الكالوس يتم نقلها بعد ذلك الى وسط النضج (Maturation) ، حيث تبـدأ الكالوس فى نمو الأعضاء الأولية ، وفى النهاية يتم ظهـور الجذر والبراعم والأغصـان الجديدة •

وفى دورات الاستنبات النباتى ، تستخدم عملية نشوء الأجنة فى وصف تولد النباتات الجديدة من قطع من النباتات القديمة • واذا قمت باستزراع نبـات من خلية واحـدة ، فان هذا يعتبر تولدا للأعضـاء أو تكونها (Organogensis) ، بالرغم من ان الأساليب لها تشابهات عـديدة • ويعتبر تكون الأجنـة من العمليـات الضرورية لاستنساخ النبات ، وتقنيات التكاثر المعملى (Micro propagation) .

الكبسلة ، هى أية طريقة لادخال شيء ما ، يكون عادة الانزيم أو البكتير ، فى حزمة صغيرة أو كبسولة ، بينما يكون هذا الانزيم أو البكتير لايزال حيا • وقد يكون الكبسول بأى حجم ، لكنه فى العادة يكون فى مقطع لايزيد عن بضعة مليمترات • واذا كان هذا الكبسول من الصغر ، ويمكن رؤيته بالعين المجردة ، فانه يطلق عليه فى هذه الحالة بالكبسول الدقيق (microencapsulayion) •

والكبسلة هى احدى الطرق المستخدمة لتجميد الخلية ، لاستخدامها فى المفاعل الحيوى • والعوامل المكبسلة ، قد تكون أى شيء سيقوم بعمل درع حول شيء آخر ، وعادة تكون سكريات عديدة مثل الجينات أو الآجار ، وحيث انها خاملة عن الحركة ، وبمنحها المادة المغذية والأكسجين تندمج وتخرج من الكرة بسهولة ويصبح من السهل تحولها من الجل (الحالة الصلبة) الى المحلول الغروى أو الى الشكل المحلولى ، وذلك بتغيير درجة الحرارة أو بتركيز الأيونات مثل الكالسيوم• وتستخدم أيضا البروتينات مثل الكولاجين (للجيلاتين) •

وقد تغلف الانزيمات أيضا ، بالرغم من أنها تكون فى المعتاد أكثر ثباتا على أسطح الجزيئات البوليمرية •

وتغلف العقاقير غالبا ، لمساعدتها على البقاء بحالة سليمة ، أو لتوصيلها الى داخل جسم المريض •

وهناك عدد متنوع من الأدوية المعالجة على البارد التى تبقى على حالتها ، والتى تأتى فى جزيئات صغيرة داخل الكبسول ، هى بالفعل عقاقير مكبسلة : ويحتوى كل جزيء على غلاف من المادة التى تتحلل ببطء حول كور من المادة الدوائية المسحوقة • وبعد أن يتم تحلل هذا الغلاف فى الأمعاء ، حينئذ يستطيع الدواء الوصول الى جسم المريض • وبتوفر قدر وافر من هذه الأغلفة ذات التخانات المختلفة ، يتمكن أخصائى العقاقير الطبية من اعداد الأدوية التى يتم ايصالها الى جسم المريض فى فترة زمنية معينة • وقد جربت محاولات أخرى بالنسبة الى العقاقير الحيوية ، بالرغم من ذلك فلم تؤد دائما الى نتائج طيبة ، وكبسلة العقاقير هى طريقه أيضا لحمايتها من ، لنقل مثلا الحمض الموجود داخل المعدة ، وعلى ذلك يمكن تناولها عن طريق الفم ، بدلا من تناولها عن طريق

الحقن · وكان اكتشاف الكبسلة شيئا أشبه بالكأس المقدسه ، أو الشيء النفيس الذى كان يسعى العلماء دائما فى التوصل اليه لكن هذا الاكتشاف لم يؤت النتائج المرجوة منه حتى اليوم ·

التقنية الحيــوية البيئية
ENVIRONMENTAL BIOTECHNOLOGY

التقنية الحيوية البيئية ، هو مصطلح عام يشمل أى منتج تقنى حيوى ، أو عملية ، يكون من شأنها خدمة البيئة · ويقصـــد بهذا عادة التحكم ، التقليل أو نقل المخلفات ، التخلص من الملوثات الكيميائية ، أو الاقتصاد فى استخدام الطاقة ، وعلى وجـه الخصوص فى الصناعة · وبسبب الاهتمام السياسى الكبير بالبيئة ، فان عددا من أنشطة التقنية الحيوية ، قد تم ادراجها فى موضوع « التقنية الحيوية البيئية » ·

والتقنيـــة الحيــوية هى المجـــال المناسب لاظهار بعض الاهتمـام للموضوعات البيئية وعلاقة الكائنـــات الحية بالبيئة (Ecology) · وبالمقارنة بالصناعات التقليدية الثقيلة ، فان التقنيـــة الحيوية ، تسعى الى مصادر متجددة فعالة ، تتصف باستخدام عمليات منخفضة الطاقة ، ومواد ليست لديها القابلية لأن تكون خطـرة ، وانتـــاج منتجات تتصف بأنها مثل المنتجات الطبيعية ·

وأهم الموضوعات التى تم بحثها فى مجال التقنية الحيوية البيئية هى :

★★ المعالجة الحيوية (Bioremediation) : تطهـــير التـــربة الملوثة باستخدام العمليات البيولوجية (انظر المعالجة الحيوية ص : ٧٨) ·

★★ تحسين التربة (Soil amelioration) : تحســـين نوعيـــة التربة من خـــلال اســتغلال خاصـــية ازهارها الدقيــق (micoflora) (انظر تحسين التربة ص : ٣٦٢) ·

★★ تطوير مواد احلال قابلة للتحلل العضوى للدائن ، وعلى وجه الخصوص ، تطوير أســاليب تقنيحيوية لصــنعها (انظــر المواد القابلة للانحلال العضوى ص : ٥٣) ·

★★ التخلص من المخلفات (waste disposal) : تطوير طرق بكتيرية للتخلص من المخلفات ، أو على الأقل التخلص من الجزء القابل للانحلال فيها ، بطريقة سريعة ٠

★★ استحداث مصـــادر طاقة بديلة : وبصـفة خاصة الوقود الحيوى ، الغاز الحيوى ، وطرق الطاقة الشمسية (انظر الوقود الحيوى ص : ٥٩ ، الغاز الحيوى ص : ٦١ الطاقة الشمسية ص : ٣٦٢) ٠

الانزيمـــات ENZYMES

ان جوهر التقنية الحيوية التقليدية ، والسمة الأساسية ، للتقنية الحيوية الجديدة لاستنبات الجين (الموروثة) ، تأتى فى اســـتخدام الانزيمـات ٠ ومن أجل الاستخدامات العملية ، يمكن اعتبار الانزيمـات كبروتينـــات حفازة ، بالرغم من أن الدراســات الحديثة قد أثبتت أن (ر ن أ) يمكن استخدامه مثل الانزيم تماما ٠

وتستحضر الانزيمـات بكميات هائلة من عدد متنوع من الكائنات الحية ، بدءا من الفيروسات وحتى الحيتان ٠ وبصفة عامة ، فانه يمكن استخراجها من بعض الكائنات العضـوية ، التى تنتج الانزيم بالفعل ، أو من كائنات عضوية دقيقة تستنبت (cultured) ، تحت ظـروف معينة ، تنتج عن طريقها الانزيم ، أو تصنع من كائن عضوى ، يكون قد تم هندسته وراثيا من انتاج الانزيم ٠

والانزيمات تستخدم على نطاق واسع فى مجال التقنية الحيوية ، حتى انها توجد فى موضوعات عديدة فى هذا الكتاب ٠ والأصناف المميزة من الانزيمات التى تمت دراستها هى :

انزيمات سكر العنب ، انزيم أيسومر الجلوكوزى ، انزيم السكر ، البروتاز ، الليباز ، وتندرج الانزيمات أيضا فى الموضوعات التالية : عملية التحول البيولوجى ، هندسة البروتين ، انتاج الانزيمات عن طريق عمليات التخمير ، آليات الانزيم ، حجيرة التعديل ، بالاضافة الى الموضوعات الأخرى العديدة ٠

ويمكن تقدير قيمة الانزيمات المستخدمة فى مجال صناعات التقنية الحيوية من خلال الجدول التالى ٠

الانزيم الصناعى	القيمة السوقية (مقدرة بالمليون دولار أمريكى)
البروتينات الدوائية	١٠٠*
المنظفات (بروتيزات وليبزات)	٧٠ +
منتجات الألبان (معظمها مادة المنفحة)	٥٠
الأبحاث (أنواع مختلفة من الانزيمات)	٤٢
تصنيع النشا	٣١ + +
التشخيصية (أنواع مختلفة من الانزيمات)	١٦
تصنيع المنسوجات	١٢ ##
صناعة المشروبات	١١
صناعة الخبز انظر : (Glycosidase)	٤ر٥ &
التحول الحيوى	٤ر٥
انزيمات أخرى	٥
المجموع	٤٠٠ (لعام ١٩٩٠)

★ هذه تشمل الانزيمات مثل TPA انظر منتجات الدم رقم : ٥١ ٠

+ منظفات البروتياز ، هى الانزيمات التقليدية ، بالرغم من أن الليبيزات المحللة للدهون قد بدىء فى استخدامها بمقادير قليلة ، كمنظفات صناعية فى الوقت الحالى ٠

+ + انظر انزيم ايسومر الجلوكوزى ، وانزيم السكر ، وتصنيع السكر العادى ، والمركب المنتج للجلوكوز ٠

بروتيزات وسيلليوزات : وقد استخدم السيلليوز والاميلازات فى تبييض وتنعيم القطن (وعلى سبيل المثال لانتاج السراويل من طراز (stone-wash) .

& مجموعة متنوعة من المركبات المنتجة للجلوكوز من أجل تحسين خاصية العجين .

رقم اللجنة الانزيمى
ENZYME COMMISSION (EC) NUMBER

تأخذ كل الانزيمات ، اسما تنظيميا ، ورقما يحددها فى الصياغة الفنية . (وقد يكون لها أيضا اسم عام ، مثل التريبسين ، أو الرنين) . ان هذه الأسماء تعطى لها عن طريق لجنة الانزيم . وتعتبر الأسماء والأرقام أوصافا تنظيمية ، لما يقوم به الانزيم . ان الرقم يتكون من أربعة أعداد . يصنف العدد الأول ، الانزيم الى واحد من ست مجموعات :

الرقم	الطائفة
١	انزيمات الأكسدة والاختزال (نقل لذرات H أو الالكترونات).
٢	الناقلات الانزيمية (نقل مجموعات صغيرة بين الجزيئيات) .
٣	انزيمات التحليل المائى
٤	اللليازات (اضافة الى الروابط الثنائية)
٥	الايسوميرازات
٦	الليجازات (تكوين الروابط بين C وذرة أخرى) باستخدام ثالث فوسفات الادينوسين ATP كمصدر للطاقة) .

وتنقسم كل من المجموعات الى مجموعات فرعية ، وتقسم المجموعات الفرعية الى مجموعات فرعية أخرى ، ويحدد العدد الأخير الانزيم ، ويصف الاسم التنظيمى للتفاعل المحفز . وبناء على ذلك يكون انزيم اللحمين المتماثل (creatine kinase) هو EC 2.7.3.2 (يدل الرقم 2 على أنه ينقل مجموعة من A T P الى اللحمين ، و 2.7 لأن المجموعة هى الفوسفات ، و 2.7.3 تعنى المجموعة الفرعية التى تنقل الفوسفات الى ذرة نتروجين) . لاحظ أن الفواصل العشرية تعتبر مهمة ، حيث ان بعض الأصناف الانزيمية لها أكثر من عشرة أرقام . ويعتبر الاسم التنظيمى A T P : creatine phosphotransferase — الانزيم الذى ينقل مجموعة الفوسفات من ATP الى اللحمين .

هو نوع من الحساسات الحيـوية ، والذى يتم فيه تجمد انزيم على سطح الكترود · وعندما يحفز الانزيم تفاعله ، فانالالكترونات تنتقل من المفاعل الى الالكترود ، وبذا يتولد التيار · (ويعتبر هذا مختلفا عن الأنواع الأخرى من الحساسات الحيوية الكهروكيميائية ، حيث يولد الانزيم منتجا كيميائيا متميزا ، حمض ، على سبيل المثال ، والذى يمكن الكشف عنه بعد ذلك عن طريق نظام الكترودى منفصل) ·

ويوجد نوعان من الالكترودات الانزيمية :

المقياس الأمبيرى : وفى هذه الحالة يحافظ على الالكترود بأن يكون قريبا من صفر الفولط ، حسب ما تستدعى النواحى العملية · عندما يحفز الانزيم تفاعله ، تنساب الالكترونات عبر الالكترود ، وبذا ينساب التيار ·

مقياس الفرق الجهدى : وفى هذه الحالة يستبقى الألكترود عنـد فولطية ، والتى تتعادل مع الفولطية المتولدة عن طريق ميـل الانزيم لدفع الالكترونات اليه · وقد يتم هذا عن طـريق تنشيط ضبط الفولطية ، أو بعـدم توصيل الالكترود الى أى شىء آخـر (كمـا فى حالة أجهـزة ISFET) · ان خـرج الجهاز هو الفولطية الضرورية لمنع أى تيـار من الانسياب خلال الالكترود ·

وعادة تنقل الانزيمات الكتروناتها الى الالكترود بطريقة غير فعالة ، ولذا يستخدم مركب وسيط ، لكى يكون طبقة فوق الالكترود ليساعده على عملية النقل · والوسائط المفضلة هى الأنواع الحديدية الجديدة ، لأنهـا تستطيع أن تحمل الكترونا واحدا بسهولة عند الجهد الالكترودى المناسب للأكسدة والاختزال الانزيمى · وهناك سلسلة أخرى من المواد الكيميائية العضوية تم استخدامها ، والمعادن العضوية ، أى تلك المركبات العضوية التى توصل الكهربية ، تنبىء باستخدامها كمواد الكترودية · وتم استخدام الاينومرات أيضا · وهى البوليمرات التى لم تشـحن (ولذا تلتصق بالالكترود) ، ولكنها تلك البوليمرات التى لها مجموعة مشحونة وتعتبر سلسلة ثانوية ·

ويجب أن يجمد الانزيم على الالكترود بطريقة ما · وتشتمل الطرق العـامة على : الامتزاز الفيزيائى · وفى هذه الحالة يشجع الانزيم على

الالتصـاق بالسطح الانزيمى • العـديد من البروتينات تلتصـق بطريقة شرهة تمـاما على بعض الأسطح ، وتتعلق هناك بواسطة بقع صغيرة من الشحنة الالكتروستاتيكية ، أو لأنها توضع فى «جيب» لا يتحد بالماء • ان هذا الاسلوب يعتبر سهلا ، لكن الانزيمات يمكنها الانفصال بسهولة مرة أخرى ، الا اذا تم الامساك بها بشدة (والذى لايتم عادة)

الارتبـاط التقاطعى الكيميـائى : ويرتبط الانزيم كيميـائيا بالسطح الالكترودى • ونادرا ما تقـوم بذلك كيميائيـات الانزيم ، ويتم ربط الالكترود لكى يمهد هذا السبيل •

التجميد فى مادة الجل : يخلط الانزيم بمادة بوليمرية مثل الاجاروز أو البوليا كريلاميد ثم يتم الارتبـاط التقاطعى الكيميـائى مع الجل ، ليكون غلافا صلدا حول الالكترود •

الاحتجاز خلف غشاء : وفى هذه الحالة يكون الالكترود داخل كيس صغير ، والذى يكون منفـذا للمادة التحليلية وليس للانزيم • ويظـل الانزيم داخل الكيس •

وقد تم تطوير عدد هائل من الالكترودات الانزيميـة فى المعـامل وشهدت فترة الثمانينات موجة عارمة من الاهتمام بتطبيقاتها • ومع ان معظمها تقريبا قد أثبت فشله عمليا ، من ان يأخذ الصفة التجارية • ان الاستثناء الوحيد الرئيسى كان الحسـاس الحيوى الجلوكوزى ، الذى يستخدم من أجل مراقبة داء البول السـكرى : والقليـل من الحساسات الطبية الأخرى يجرى حاليا تسويقها تجاريا •

آليـات الانـزيم ENZYME MECHANISMS

ولما كان استخدام الانزيم واحدا من أهم المجالات التجارية بالنسبة الى التنقية الحيوية ، فان فهم طريقة عملها ، يعتبر جزءا مهما من الأبحاث التى تدعم هـذه التقنيـة • وفى الواقع ، فان أحـد الأسباب التى جعلت الانزيمات تستخدم على نطاق واسع ، هو أن آلية عملها قد تم بحثها منذ قرابة قرن تقريبا ، ويعتبر علم الانزيمات على نحو متناظر علما مدروسـا (حينما نقرن الحديث بعلم الوراثة الجزيئية كعلم حديث نسبيا) •

والأوجه النوعية التى تدرس كيفية عمل الانزيمات ، وكيفية تطويرها من أجل استخدام معين ، قد تم بحثها فى مواضع عديدة • ان الأبحاث الأساسية التى استخدمت فى هذا العلم ، تعتبر خارج مجال هذا الكتاب • بالرغم من انه توجد عدة مجالات بحثية ، والتى تستخدم تقنيات جديدة نسبيا فى علم الانزيمات :

التعـديل الكيميـائى : تغيير حمض أمينى فى البروتين الى حمض آخـر عن طريق تفاعله كيميائيا • وهـذا ينتج عادة تغيرا فى النشـاط الانزيمى ، واذا حـدث التغـير فانه يكون فى غالب الأحـوال ، تغيرا الى الأسوأ ، حيث انه يقلل من تأثير الحفز الانزيمى ، درجـة نوعيتـه ، أو كليهما • وأحيانا ، قد يأتى التغيير ، بنتائج انزيم أكثر فائدة تجاريا ، وفى هذه الحالة ، فان البروتين المعدل ، يستخدم تجاريا • وكيفما كانت الطريقة التى تغير بهـا الانزيم ، فان النتيجـة تكون دائمـا مهمة لعالم الانزيمات •

عملية الجينات المتغيرة احيائيا الموجهة ــ الموقع ــ تغيير حمض أمينى آخر بواسطة التعديل الجينى • ويعتبر هذا الاسلوب أكثر سهولة من التغيرات الكيميائية ، لأن حمضـا أمينيا ، قد يتعين من عمل تسلسل بروتينى ، أو علم بلوريات أشعة اكس ، يمكن أن يتغير بدرجة ملحوظة الى آخـر ، قـريب الشـبه (أو غير مشابه بالمرة) للحمض الأمينى • (انظر الجينات الطافرة الموجهة ــ الموقع ص : ٣٦١) •

انتـاج الانزيمات بواسـطة التخمر
ENZYME PRODUCTION BY FERMENTATION

الانزيمات الصـناعية قد يتم تصنيعها بالاستخلاص من المصـادر الموجودة طبيعيا ، ويكون غالبا جزءا من حيوان أو نبات ، أو بواسـطة انتاجها من الكائنات العضوية الدقيقة فى عملية التخمر • وتتطلب الطريقة الأولى اجهزة أقل ، لكنها عرضة للتغيرات الموسمية ، تقلبات الطقس ، التجارة الدولية ، و (فى الحالات القصوى) الحرب ، والاضطرابات التى تهدد بوقف التوريد بينما توفر عمليـات التخمر امكانية الامداد المنتظم والمصدر الذى يعتمد عليه للمادة •

ان الانزيمات التى يعول عليها فى معظم الانتاج هى أساسا المنتجات السلعية ٠ وعلى ذلك فان جزءا من تكلفة انتاجها يعتبر مواد خاما والطاقة المطلوبة لانتاجها (وهذا يختلف عن الانزيمات المستخدمة فى المجالات البحثية ، مثل الانزيمات التقييدية ، التى تنتج بكميات قليلة نسبيا ، والتى تتوقف تكلفة انتاجها على العمالة المدربة لتصنيعها ، (انظر ال د ن أ المعالج : القطع والأدوات ص : ٣٣٩) وهكذا فان عملية التخمر الناجحة ، يجب أن تستخدم مواد تغذية ذات تكلفة أقل ، كائنا عضويا لايتطلب عمليات تسخين أو تبريد زائدة ، وتلك الكائنات التى تنتج كميات كبيرة من الانزيم ٠

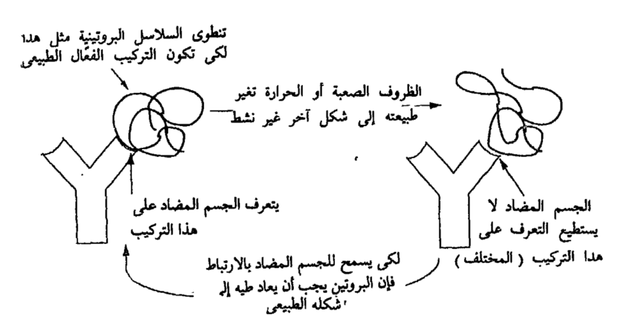
الدعامات الغذائية النموذجية هى النشا المتحلل بالماء ، المولاسيات ، مصل اللبن الحليب ، من أجل الكربون ، دقيق الصويا ، جريش الأسماك ، الدم ، جريش بذور القطن من أجل النتروجين وبالنسبة للانزيمات ذات القيمة العالية (التى تستخدم كعقاقير على سبيل المثال) ، ان بعض هذه المواد المغذية (أى التى تستخدم لتلقيم جهاز التخمر) ، تعتبر غير ملائمة حيث انها تحتوى على مواد قذرة غير قابلة للاذابة ، والتى يجب التخلص منها بشدة من المنتج النهائى ٠ ويجب مراقبة ظروف التخمر من أجل تحسين انتاج الانزيم ، والتى تشمل على الاس الهيدروجينى ، الأكسجين ، ثانى أكسيد الكربون ، التهوية ، درجة الحرارة ، الانارة ، ولما كانت بعض الانزيمات تغير من طبيعتها الخاصة على الأسطح ، أو قد تتركز عليها ، على شكل رغاو ٠ بالاضافة الى ذلك ، فان العديد من الانزيمات التى تنتج عن طريق البكتيريا ، يتم حثها وكبحها بواسطة مواد كيميائية معينة ٠ ان المحثات يجب أن تظهر ، كما يجب التخلص من الكوابح فى عملية التخمر ، اذا كانت هناك حاجة الى أن يكون الناتج مرضيا ٠

العديد من الانزيمات الصناعية يتم بيعها على انها مستحضرات خام تماما ، بداخلها خليط من البروتينات ٠ وهذه البروتينات قد تم تحضيرها عن طريق فصل الخلايا من حساء التخمير ، ثم يتم تنقية البروتين جزئيا من السائل بواسطة الترسيب ، والترشيح الفائق ، أو بأسلوب مشابه ٠
(انظر موضوع التخليق ص : ٢٤٢) ٠

تثبيت الانزيم باستخدام الأجسام المضادة

ENZYME STABILIZATION USING ANTIBODIES

وهذه هي طريقة لتثبيت البروتينات ، والتي تكون عادة انزيمات ، عن طريق ربطها بالأجسام المضادة • بعض الانزيمات يتم تثبيتها مائتى مرة بواسطة تجميعها مع جسم مضاد ، أي أن العمر النصفي لنشاطها الانزيمي يمكن مضاعفته (من خمس دقائق الى ست عشرة ساعة ، في حالة الاميلاز ألفا على سبيل المثال) • ويجب اختيار الأجسام المضادة ، بحيث لا تعيق الموقع النشط للانزيم ، والا فان البروتين سيثبت ولكنه يصبح غير نشط كمادة حفازة : ولذلك فانه يستخدم عادة الأجساد المضادة أحادية الاستنساخ ، والتي ترتبط بقطع معينة من سطح البروتين •



شكل ٢٠ تثبيت الأنزيم باستخدام الأجسام المضادة

وتنجح العملية ، لأن الأجسام المضادة ترتبط بالبنية النشطة للانزيم ، واذا حاول الانزيم ان يتحلل الى بنية غير نشطة ، فانه لن يتغلب فقط على طاقة ربطه ، ولكن سيتخلص أيضا من كل الأجسام المضادة المحيطة به • ويتطلب هذا طاقة أكبر ولذا فلن تعتبر عملية بطيئة نسبيا • وتستخدم طريقة التثبيت بالأجسام المضادة في تثبيت الانزيم المستخدم في أغراض اختبارات التشخيص الطبية • ان الأجسام المضادة ، تعتبر مكلفة جدا لهذه العملية ، عندما تستخدم كعملية روتينية للانزيمات المستخدمة في العمليات ذات الانتاج الكمي • (انظر الرسم : ٢٠) •

حجيرة التعـديل

EXPRRESSION COMPARTMENT (INCLUSION BODIES)

ان الحصـــول على بروتين من خلية مطعمة ، يعتبر أمرا واضـحا نســبيا ، حيث توجد سلسلة كبيرة من متجهات التعبير ، والتى يمكن بواسطتها ، استنساخ الجين المناسب • بالرغم من أن البروتين يكون غالبا منتجا بشكل لا يروق المهندس الوراثى • ويعتبر هذا غالبا ملمحا يوضح المكان الذى يصنع فيه البروتين •

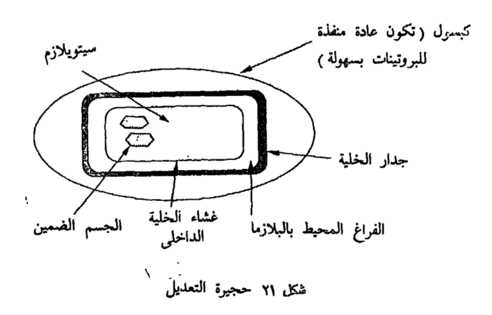
الأجسام الضمينة : وهى الجزيئيـات الكثيفة من البرونين ، التى تتكون داخل البكتيريا و (الى حد ما) الخلايا سوية التنوى ، عندما تجبر الخلايا على صنع كميات كبيرة من البروتين • وتكون البروتينات غالبـا متصـالبة أو فاقدة لطبيعتها ، بحيث لا تصـلح للغرض منها • وكانت الأجسام الضمينة مصدر ضرر كبير فى بداية طرق انتاج الـ د ن أ المطعم ، لكن المهارة المطلوبة لاستغلال الفسيولوجية البكتيرية (الطريقة التى تنمو بها) لتجنب الأجسام الضمينة ، تعتبر متطورة الآن •

عندما تحصل على بروتينك ، كجسم ضمين لا يعتبر كارثة • ان هذه البروتينات ، يمكن اعادة طيها عن طريق اذابتها فى مطهر ، أو محلول (chaotropic agent) ، ثم التخلص تدريجيـا من المطهـر عن طريق الميز الغشائى ، وباستخدام الدارىء المناسب ، فانه يسمح للبروتين بأن يعاد طيه بشـكاله الصحيح • بالرغم من أن ذلك يعتبر نوعا من السـحر (black art) ، ولا يفلح فى غالب الأحوال •

التعديل السيتوبلازمى : انه بتحديد المكان الذى يتوجه اليه البروتين، فانه سيظل موجودا فى السيتوبلازم (وهو الفراغ الموجود داخل جدران الخلية) • معظم البروتينات يتم تعديلها فى السيتوبلازم ـ بالرغم من أن هذا المكان الذى تتكون فيه الأجسام الضمينة ، وهو أيضا المكان الذى لايوجد به آلية نشطة لتحلل البروتينات الشاذة • وبالقدر الذى يهتم فيه بالخلية ، فان البروتين المهندس وراثيا يصبح شـــاذا ، ولذا فانه يتحلل بسرعة كبيرة داخل السيتوبلازم• (وتعتبر هذه حقيقة بالنسبة للبروتينات الصـغيرة أو الببتيدات ـ بينما تميـل البروتينـات الكبيرة الى تـكوين الأجسام الضمينة) •

الفراغ المحيط بالبلازما : وهو الفراغ الموجود بين غشــاء الخلية والجدار الخارجى للخلية فى البكتيريا • العديد من البروتينات التى تفرز (انظر الافراز) ، ينتهى بها المطاف فى هذا المكان • ومن ميزة ذلك انها تخرجهم بعيدا عن السيتوبلازم ، لكنها لا تطلقهم بحريتهم فى الوسط (وعلى ذلك يمكن جمعهم بسهولة بواسطة جمع الخلايا) • بالرغم من أن الفراغ المحيط البلازمى له مجموعة من الانزيمات الهاضمة ، والتى تستطيع تحليـل البروتينــات ، تعتبر موجهة الى أنواع مختلفة تمــاما من جزىء البروتين ، عن الأنواع السيتوبلازمية •

انظر الرسم : ٢١ •



شكل ٢١ حجيرة التعديل

نظـــم التعبيــر EXPRESSION SYSTEMS

عادة يكون الجــين المستنسخ عاطلا : حيث انه لن يؤدى وظيفتــه العادية داخل الخلية المضيفة ، طالما كان خارج بيئته الجينية العادية • ان نظم التعبير ، تعتبر مجموعات من المضيف والمتجه ، والتى توفر البيئة الجينية ، التى تجعل الجين يؤدى وظيفته فى الخلية المضيفة — ويعنى هذا عادة انها تصنع بروتينا عند مستويات عالية •

وحيث ان صنع العديد من البروتينات الغريبة ، يعتبر مهلكا للخلية المضيفة ، فانه توجد تغيرات عديدة فى موضوع المتجه التعبيرى الذى يسمح بزيادة مستوى البروتين المصنوع من الجين المستنسخ :

النظم الحاثة : هنا يعمل تعبير الجين المستنسخ بواسطة الحث ، بحيث تستطيع الخلايا أن تنمو فى أعداد كبيرة ، ثم تستحث بعد ذلك لصنع البروتين ٠

نظم التكبير : وتسمى أيضا بالمتجهات ذات رقم النسخ العالى وعادة تكون البلازميدات والفيروسات التى تصنع منها المتجهات ، موجودة فى نسخ قليلة فقط لكل خلية ٠

وتوجد متجهات الرقم العالى فى المئات من النسخ ٠ وكلما ازدادت الجينات أدى ذلك الى انتاج بروتينات أكثر ٠ ويمكن جعل الزيادة فى عدد الجينات زيادة شرطية ، وعلى سبيل المثل ، ارتفاع فى درجة الحرارة ، وبذلك تنمو الخلايا المضيفة فى درجة حرارة واحدة ، ثم يكمل النقص بال د ن أ والبروتين المستهدف فى درجة حرارة أخرى ٠

بلازميدات النسخ العارية : وهذا هو الامتداد المنطقى لنظام التكبير عندما تزداد درجة الحرارة ، فان النظام الطبيعى الذى يتحكم فى كمية ال د ن أ البلازميدية الموجودة ، يتحطم ويستمر البكتير فى صنع د ن أ بلازميدى الى أن تنفد المادة التى يصنع منها البلازميد ٠ وتكون النتيجة خلية مليئة بالبلازميد ، ومن ثم من حيث المبدأ بمنتجها الجينى ٠

متجهات الافراز : وهى تلك المتجهات التى تسمح للبروتين المنتج من الجين المستنسخ بأن يفرز من الخلية ٠ وقد يكون ذلك مفيدا جدا فى عملية التقنية ، عندما تزال كل البروتينات الأخرى من الخلية المضيفة مع الخلية نفسها ، لكن هذه العملية لا تنجح دائما ، لأن البروتين المستهدف ، المتحلل فى المحلول ، لا يكون مستقرا ، أو لا يكون قادرا على الافراز بكفاءة ٠

وحتى مع خلية مضيفة ومتجه ، واللذين يعتبران متناغمين مع الجين الذى ترغب فى تعبيره ، فان الحصول على مستويات عالية من التعبير ، يعتبر أمرا صعبا ٠ ان الحصول على جزء فى المائة من البروتين الخلوى ، كمنتج تريده ، يعتبر هدفا بحثيا ومن السهل الحصول عليه ٠ فى حين ان الحاجة الى ١٠٪ أو أكثر من البروتين المستهدف ، والذى يعتبر ضروريا من أجل الانتاج الاقتصادى ، ليس لأى منتج ولكن للبروتينات الغالية القيمة ، قد يقاوم بالتأثيرات غير المرئية من هذه المستويات العالية من البروتين فى الخلية نفسها ، ويتطلب من عالم التقنية الحيوية ، بأن يتجه الى نظام تعبير آخر ، ويكون الانتقال غالبا من البكتيريا الى الخميرة أو الى خلايا الثدييات ٠

والمشـــكلة السـائدة الأخرى مع نظم التعبير هى تكون الأجسـام الضمينة ، حيث يتراكم البروتين على هيئة كتلة غير نشطة ، غير قابلة للذوبان داخل الخلية ، فضلا عن تكونها فى شكلها الأصلى النشط ٠

وعلى ذلك فان الحصـول على أفضـل أداء فى أى نظام تعبير ، يتطلب معرفة على قدر معقول بكيفية عمل الآلية الداخلية (فسيولوجيتها) للخلية المضـيفة ٠

والمدخل الحديث لتعبير البروتنات الغريبة هو باستخدام الحيوانات العابرة للجين ٠ وفى هذه الحالة ، فانه بدلا من البكتير أو الخميرة ، فان الخلية الثديية تعتبر الحاملة للجين الغريب ، والذى يوصل بمقدمة الجين من أجل الزلال اللبنى (Lactalbumin) ، الذى يعتبر المكون الأساسى للبن ٠ ويعدل الحيوان تركيب الجين فى الغدد الثديية ، ويفرز البروتين المعالج بطريقة نقية نسبيا من داخـل اللبن ٠ وتعتبر شركة Genpharm من الشركات المتخصصة فى انتاج البروتينات العقاقيرية فى هذا المجال ٠ وتسمى البروتينات العقاقيرية المنتجة من لبن الحيوانات العابرة للجين ، أحيانا بـ « فارمنج » ٠

انظر أيضـا الحجيرة التعديلية ص : ١٧٠ ، التخليق ص ٢٤٢ ، الافراز ص : ٣٥٩ ، والحيوانات العابرة للجين : التطبيق ص : ٣٨٩ ٠

F

عمليـــات التخمير FERMENTATION PROCESSES

التخمير ، بمعناه المحدد ، هو التغير الاحيائى للكائن العضوى الدقيق، تحت ظروف لاهوائية ، وعلى ركيزة كربونية • بالرغم من أن هذا التعريف قد امتد ليشمل نمو الميكروبات فى سائل تحت أى ظروف • ونمو الخلايا بكميات صغيرة فى طبق برتى أو فى مستنبت خلية ثديية على حجم صغير يسمى بالتحضين ، وحل محله (بطريقة غير مدهشة) فى محضن •

وتوجد هناك ثلاث طرق يتم عن طريقها اجراء عملية التخمير ويصاحب كل منها مصــطلحات متنوعة • وفى جميع الحـالات فـانه توجد بعض المصطلحات المشتركة ، للنمو البكتيرى ، مثل زمن التضاعف البكتيرى (الوقت المطلوب لمضاعفة عدد البكتيريا هناك ، انظر موضوع نمو الخلية) •

المصطلحات العامة : بالنسبة لجميع عمليات المفاعل الحيوى ، ان أول شىء يتم هو أن يكون المفـاعل معقما • ويمكن اجراء ذلك بواسطة البخار ، المواد الكيميائية ، الغسيل ، أو بالجمع بين هذه الطرق • وتبدأ بعد ذلك عملية التخمر بالتلقيح (inoculum) ، لعينة نامية نشطة من الكائن الذى يتم استنباته • وتستمر بعد ذلك عملية التخمر تبعا لاحدى الطرق التالية :

التخمير بالعبوة : وفى هذه الحالة يملأ المفاعل بركيزة غذائية معقمة وتلقح مع الكائن العضوى الدقيق • ويسمح للمستنبت بالنمو ، الى أن لا يصبح هناك مزيد من المنتج يجرى تخميره ، وفى هذه الحالة يتم جمع الناتج من المفاعل وتنظيفه لاستقبال الدورة القادمة • ويجتاز المستنبت مرحلة الوهن (عندما تتكيف الكائنات مع البيئة المحيطة حولها) ، وتبدأ النمو الدليلى ، عندما تنمو فى أعداد كبيرة ، المرحلة الثابتة ، عندما تتوقف الكائنات عن النمو ، ثم المرحلة الميتة • وحسب ماهية المنتج ، فان الجزء المفيد من دورة النمو ، قد يكون أية مرحلة من المراحل الأربع ، بالرغم من أن المرحلة المفيدة عادة هى مرحلة النمو أو المرحلة الثابتة •

عبوة تغذية التخمير : وهنا يغذى المستنبت العبوى بواسطة عبوة التغذية قبل الوصول الى المرحلة الثابتة ، بحيث لا تنفد منه مادة التغذية • وفى نفس الوقت يتم التخلص من بعض التخمير ويتم استغلاله فى تشغيل المخمـر •

المستنبت المستمر : وهذا هو الامتداد المنطقى لتخمير التغذية العبوية وفى هذه الحالة يتم تغذية المخمر بالمادة الغذائية باستمرار ، فى نفس الوقت الذى يتم فيه التخلص من وسط المستنبت باستمرار أيضا • وهذا النظام له بعض المميزات عن نظم التغذية العبوية ، لكنه أيضا يصعب التحكم فيه • وهو بصفة أساسية المفاعل الكيميائى ذو الحجم الكبير •

ويمكن تصنيف عمليـات التخمير حسب الزمن الذى يصـنع فيه المنتـج :

تخمير النوع الأول ــ يصنع المنتج من التغير الاحيائى الأولى •

تخمير النوع الثانى ــ يصنع المنتج من التغير الاحيائى الثانوى ، فى نفس الوقت الذى يتم فيه التغير الاحيائى الأولى (أى عندما تكون الخلايا فى مرحلة النمو) •

النوع الثالث : يصنع المنتج بواسطة التغير الاحيائى الثـانوى ، فى وقت مختلف عن التغير الاحيـائى الأولى (أى أثنـاء المرحلة الثابتة أو الميتة للمستنبت) •

وأخيرا يمكن تصنيف التخمير حسب الطريقة التى ينظف بها المخمر •

التخمر (المعقم) المطهر : ويتم فيه استبعاد جميع الكائنات العضوية الأخرى بواسطة عالم التقنية الحيوية • وتعتبر هذه الطريقة الى حد بعيد من أشهر الطرق •

التخمر الجماعى : وفى هذه الحالة ، تتم زراعة مجموعة من الكائنات العضـوية مع بعضـها ، بدلا من كائن عضوى واحد • ولكى تنجـح هذه الطريقة ، فان الكائن العضوى ، يجب أن يكون معتمدا على كائن عضوى آخر • والا فان أحد الكائنات ، سيفوق عددا ويسود المستنبت •

عمليات التخمر المحمية : وفى هذه الحالة لا يتم تطهير المستنبت ، لكنه يعمل ، على أساس أن ينمو أحد أنواع الكائنات العضوية فقط وعلى ذلك تصبح عمليات التخمير عند درجات حرارة عالية ، وعند أقصى أس هيدروجينى ، أو بركائز يكون من الصعب تأييضها ، سوف تميل فقط

الى مؤازرة الكائن العضوى الذى يسعى اليه عالم التقنية الحيوية ، وبذلك يتم التخلص من مشكلة استبعاد الملوثات ٠ ٠

ركائــز التخمــير FERMENTATION SUBSTRATES

يستخدم العديد من المواد كغذاء لنمو الكائنات العضوية الدقيقة ٠ وهى التى يطلق عليه بالركائز (substrates) وتحتـاج عملية التخمير الى الركيزة مع مواد الاثارة سويا بالاضافة الى المواد الكيميائية ، حتى تصبح عملية التخمر سهلة (مثل العوامل المضادة للرغوة ، لوقف تكون الرغوة) ، تشكل جميعها وسط الخلية ٠

ويمكن تقسيـم الركائـز الى تلك الركائز التى توفر الأسـاسيات المختلفة للحياة : مصدر كربون ، نتروجين ، و (فى حالة التخمر الهوائى) الأكسجين ٠ وعادة تكون الركائز الكربونية هى المادة الأكثر تكلفة على الاطلاق ٠ ومن بين الركائز الكربونية الشائعة ما يلى :

المولاسيات : وهو المنتج الثانوى من عملية تنقية السكر الذى يحتوى على معظم المادة من بنجر السكر أو قصب السكر ، التى لا تعتبر سكرا ، ويعتبر المولاس من أرخص الركائز المتاحة ٠

خلاصة المولت : يصنع الشعير المخمر بواسطة نقعه فى الماء ٠

النشا والدكستران : ويصنع متعدد السكريات غالبا من المحاصيل الرخيصة ـ مثل البطاطس ٠

السيلليوز : ينتج العالم ١٠٠ بليون طن من السيلليوز فى العام ، وبذلك يعتبر السيلليوز من المواد الخام الفعالة لعمليات التخمير ذات الانتاج الكبيرة ٠ لكن القليل من الكائنات العضوية هى التى تستطيع تحليله ٠

مصل اللبن : وهو منتج ثانوى من عمليات تصنيع الألبان ٠ ان هذه المادة تعتبر رخيصة لكن عملية تخزينها ونقلها تكون مكلفة ٠

الميثانول : وهى مادة رخيصة جدا ، ويتم استخراجها من تصنيع البترول ، ولكنها لا تحتوى على النتروجين ٠ وهناك عدد قليل فقط من الكائنات العضوية الذى يستطيع النمو على هذه المادة ٠ وبالمثـل يمكن استخدام الايثانول (الكحول) ، لكن المنتج الذى يستخدم عادة لعملية التخمير هو الايثانول ٠

البترول :

بعض مركبات البترول الخام ، كمصدر للركائز الكربونية ، الا أن استخدامها تجاريا يرجع الى أسعار البترول ٠

وتشتمل الركائز النتروجينية على :

الأمونيا : غاز له رائحة نفاذة ، وينتج كسلعة حجمية للصناعات الكيميائية وتستخدم معظم الكائنات العضوية الأمونيا ٠ وأحيانا يمكن تحويلها الى أملاح الأمونيا أو الى اليوريا لسهولة تناولها ٠

شراب الأذرة الحاد : وهى البقايا المتخلفة عند صنع النشا من الأذرة ٠

بروتين الصويا : وهو البروتين المتبقى عند استخلاص الزيت من فول الصويا ٠

خلاصات الخميرة : وتصنع من بقايا الخميرة الناتجة من عمليات التخمر الصناعية ، وهى تحتوى على جميع المواد الضرورية للنمو الميكروبى ٠

البيبتونات ، الكازين المتحللة بالماء : وهى اللحوم المهضومة جزئيا أو بروتينات اللبن على التوالى ٠ والبروتينات المستخدمة عادة هى المتخلفة من صناعة الغذاء ـ مع أن هذه المواد لا تزال مصدر مكلفا للنتروجين ٠

تصنيع الغذاء باستخدام الانزيمات
FOOD PROCESSING USING ENZYMES

أحد الاستخدامات الرئيسية للانزيمات ، يتم فى صناعة الغذاء ٠ ان صناعة الغذاء بصفة تقليدية تعتبر صناعة حفظية ، وتفضل دعم المواد والعمليات الحالية ، الا اذا أعطت عمليات جديدة مميزات مهمة ٠ ومع ذلك ، فان التقنية الحيوية ، قد قدمت سلسلة من الانزيمات يتم استخدامها فى تصنيع الغذاء ٠ ومن بين هذه الانزيمات : البروتيزات ، الليبيزات ، وسلسلة من الأمليزات والجليكوسيدات (انظر موضوع الجليكوسيدات ، الليبيزات ، البروتيزات) ٠

وتستخدم الانزيمات بصفة عامة ، للتحكم فى شكل ، طعم ، ومظهر الطعام ، والى حد ما فى القيمة الغذائية ٠ وتستخدم الأمليزات فى تحليل

السكريات العدادية المعقدة ، التى يكون مصدرها من السوائل اللزجة أو الجلات الصلبة ، وليست لها نكهة قوية ، لكى تبسط السكريات التى تكون المزيد من المحاليل السائلة والمذاق الحلو · وتستخدم البروتيزات فى تطرية بروتينات اللحوم ، وخصوصا الكولاجيناز ، الذى يقوم بتحليل الكولاجين ، وهو البروتين الرئيسى فى النسيج الضام مثل الغضروف فى اللحوم · ومن البروتيزات المستخدمة كثيرا الانفحة ، التى تقوم بتحليل بروتينات اللبن ، وبذلك تجعلها تتجبن ، مكونة أساس الجبن : والانفحة الفطرية تستخدم حاليا على نطاق كبير فى صناعة الجبن · وتستخدم البروتيزات أيضا فى تنقية البيرة ، واحداث حالة التخمير لصناعة الخبز ·

تضاف هذه الانزيمات غالبا الى الطعام ، أثناء عملية تصنيع الطعام وعلى ذلك يمكن التحكم فى كمية الانزيم المضافة ، ومرحلة التصنيع التى تؤثر فيها · وهذه الانزيمات تسمى بالانزيمات الخارجية النمو (exogenous enzymes) ، ويحتوى الغذاء أيضا على نوع آخر من الانزيمات تسمى بالانزيمات الداخلية النمو (endogenous enzymes) ، وهى تلك الانزيمات التى توجد بحالة طبيعية فى المواد الغذائية · وهذه الانزيمات تعتبر أيضا مسئولة عن التغيرات التى تحدث فى شكل ، مذاق ومظهر الغذاء عند تصنيعه ، لكنه يصعب التحكم فيها · ويساعد انزيم اللييناز على الاحتفاظ بخصائص رائحة البصل · لكنه أيضا يمكن أن يكون طعما لاذعا فى نفس الطعام ·

ويستطيع علماء التقنية الحيوية ، المساعدة فى تطوير انزيمات غذاء جديدة عن طريق اكتشافها أو عن طريق هندسة الانزيمات ، تتناسب بشكل أفضل مع عمليات التصنيع الأخرى ، التى يجب أن يسلكها الغذاء ، مثل الطبخ أو التعليب · وقد تساعد هذه التحسينات على جعل هذه الانزيمات أكثر ثباتا أمام الحرارة أو الأحماض ، أو تجعل من السهل التخلص منها بمجرد قيامها بوظيفتها ، على سبيل المثال ، عن طريق تجميدها بشكل عقد أو أعمدة ، بحيث انه يمكن فصلها من وسائل الطعام ، أو من مكونات الطعام بسهولة ·

وكانت الأنفحة من أول الانزيمات المهندسة وراثيا ، عن طريق الـ د ن أ المعالج ، والذى تمت الموافقة عليه من أجل الاستخدام الغذائى : وقد استنسخ بواسطة أبحاث متعاونة وقامت شركة (Dow Chemicals) بتسويقه · وكما هو مطبق بالنسبة للمنتجات العقاقيرية فى الولايات المتحدة ، فان الـ FDA تفرض رقابة صارمة على استخدام الانزيمات الجديدة

فى المجال الغذائى ، وخصوصا تلك الانزيمات المصنعة عن طريق الهندسة الوراثية ، وتعتبر الموافقة على المادة الغذائية فى الولايات المتحدة الأمريكية اشارة خضراء للسلطات الأوربية ، بأن المكون الجديد للغذاء آمن صحى • وهناك عدد كبير من المكونات الغذائية تمت الموافقة عليها فى الشرق الأقصى وخصوصا اليابان ، عن تلك الموافقات التى سمح بها فى الغرب •

التجميــد ـ التجفيف ـ التجفيــد FREEZE-DRYING

وهذا الاسلوب يعتبر شائعا • ويسمى أيضــا بالتجميد الجاف ، ويستخدم من أجل حفظ الجزيئيات الحيوية ، والكائنات العضوية الدقيقة • ويتم تجميد العينة غالبا فى سائل يحتوى على مادة أخرى مثل سكر اللبن (lactose) ، أو الســكر المتبلر الذى يوجــد فى الخميرة وبعض الفطــور (trehalose) ، الذى يعمل على تثبيتها (ويسمى السواغ) • ثم توضع العينة بعد ذلك فى غرفة ملحقة بمضخة فاكيومية ، وأثناء ما تكون العينة لا تزال متجمدة ، يتم تفريــغ الغرفة • ويتسامى الثلج بتــأثير الفراغ (أى يتحول مباشرة الى بخار دون أن ينصهر) ، ويتم التخلص من بخار الماء ويحتجز فى (مصيدة باردة) • وبعد فترة سيكون تم التخلص من كل الماء الموجود بالعينة ، وما يتبقى يكون عبارة عن مسحوق أو كريات من المادة •

ويستطيع جهاز التجميد ـ التجفيف التجارى أن يضبط درجة الحرارة وضغط الغرفة الفاكيومية بدرجة كبيرة ، ويمكنه أن يسخن العينات لكى تتجمد ـ جافة أثناء المراحل الأخيرة ، للتخلص من بقايا الماء المتخلفة • ومع ان من الممكن توصيل قارورة بسهولة تحتوى على عينة مجمدة بمضخة فاكيومية غالبا ما يكون كافيا من استخدامات التجميد ـ التجفيف فى مجال الأبحاث •

وتعتبر طريقة التجميــد ـ التجفيف هى الطريقة القياسية لحفظ الكائنات العضوية الدقيقة لفترة زمنية طويلة • وتعتبر أيضا طريقة مفضلة لتشكيل العقاقير الحيوية ، حيث ان هذه العقاقير البروتينية ، ليست فى الغالب ثابتة تماما فى المحلول المائى • ان المستحضر البروتينى المجمد ـ الجاف الجيد يعتبر مادة خفيفة زئبقية ، والتى عندما يضاف اليها الماء أو المادة المخففة ، تذوب فى الحال تقريبا •

العقاقير الحيوية الاندماجية

FUSION BIOPHARMACEUTICALS

تم تطوير العديد من البروتينات العقاقيرية الحيوية ، التى تعتبر بروتينات اندماجية — أى أنها المنتج المكون من اثنين من الجينات ، اللذين اندمجا مع بعضهما ، بحيث ان البروتينات التى يشفران عنها متصلة من الطرف الى الطرف • ان مميزات هذه البروتينات كعقاقير :

تكون لها خاصية التكامل والتعاون النشاطى فى جزىء واحد وعلى ذلك فانه عندما يرتبط الجزىء بخلية ، فانه يقوم بعملين فى نفس الوقت • وحتى نحصل على نفس التأثير من كلا الجزيئين ، فان ذلك يتطلب الكثير من كليهما ، لزيادة احتمال أن كلا منهما سيرتبط فى الحال مع خلية واحدة •

ان التأثير السيىء أو الثبات الضعيف لأحد الجزيئيات يقابله التأثير الأفضل من الجزىء الآخر •

يعمل أحد الجزيئيات كآلية هدف ليحضر الجزىء الآخر الى الموقع الذى يتم فيه التأثير •

ومن أمثلة هذه البيبتيدات الاندماجية هو الجزىء المشترك (CD4-IgG) والذى قامت شركة جينتك بتطويره كعلاج للايدز ، وعقار (GM-CSF IL-3) المانع الاندماجى • ان العقار (CD4-19G) يمنع ارتباط فيروسات الايدز مع الخلايا ، وهو أكثر استقرارا فى الدم عن جزىء CD4 نفسه • ان العقارين GM-CSF و IL-3 لهما تأثيرات متعاونة لاثارة النخاع العظامى لكى ينتج خلايا الدم البيضاء بحيث انه عند ربط الاثنين سويا ينتج مركب قوى أكثر فاعلية من الجزيئين منفصلين • بالرغم من ذلك فانه لم يصل أى من هذه المركبات الى مرحلة الإستغلال كعقار حتى الآن •

انظر أيضا البروتين الاندماجى ، السميات المناعية • ص (٢٤١) •

البروتين الاندماجى

FUSION PROTEIN

البروتين الاندماجى ، هو البروتين الذى يكون فيه جزء من سلسلة الأحماض الأمينية قادما من أحد التسلسلات البروتينية والبعض قادما من

تسلسل بروتيني آخر • ان كلمة بيوتكنولوجي ، تعتبر كلمة اندماجية ، حيث البيو من البيولوجي اندمج مع التكنولوجيا •

وتنتج البروتينات الاندماجية عن طريق وصل جين أحد البروتينات مع جين مجاور أو داخل جين بروتين آخر : ويتعرف الجهاز الوراثي على الجين المندمج على أنه جين واحد ، وبهذا ينتج البروتين الاندماجي •

وتستخدم البروتينات الاندماجية في عدد من تطبيقات التقنية الحيوية :

لاضافة علامة ارتباطية لبروتين •

لانتاج بيبتيد كجزء من بروتين أكبر ، والذي يتم بعد ذلك قطعه بعد أن يتم صنعه بالاستنساخ •

لانتاج بروتين ذي خصائص مشتركة لاثنين من البروتينات الطبيعية (مثل الجسم المضاد الكميري) •

لانتاج بروتين له نشاطان مختلفان في طبيعتهما (الانزيمات من أجل نقل الركائز أو كعقار حيوي اندماجي) •

وفي التطبيق العملي ، يتم تعديل العديد من البروتينات كبروتينات اندماجية خلال الأبحاث • ومن الممكن وصل جين في بروتين له فاعلية مؤثرة في وسط جين آخر ، عن طريق وضعه بطريقة سليمة تماما خلف تسلسل منشط ، بحيث انه يعدله كبروتين ، بدون اضافة أحماض أمينية •

انظر أيضا العلامة الارتباطية ، العقار الحيوي الاندماجي •

G

نقـــل الغـــاز GAS TRANSFER

أحـد الخصائص المهمة لجهاز التخمير ، هو المعدل الذى ينتقل فيه الغاز من المرحلة الغازية الى مرحلة المحلول • ويتحدد المعدل الذى تتأيض فيه الكائنات العضـوية داخل جهاز التخمير ، بمعدل سرعة امداد هذه الكائنات بالأكسجين ، أو المعدل الذى يتم فيه ازالة ثانى أكسيد الكربون، الأمونيا ، أو المخلفات الغازية الأخرى • وتهدف الأوجه العديدة لتصميم المخمر على تحسين معدل النقل هذا •

وتوجد هناك عدة طرق أساسية • والفقاعات الأصغر من الغاز لها مساحة سطحية أكبر لكل وحدة حجم ، وعلى ذلك ينتشر الغاز خارجا من تلك الفقاعـات بمعدل أسرع • ومن ثم فكلما اسـتطعنا جعل الفقاعات بصـــورة أصـغر ، ســاعد ذلك على دمج الأكسجين بصـــورة أسرع • والرشاش (sparger) وهو مجموعة المواسير التى تقوم بتوصيل الغاز الى قاعدة خزان المخمر ، هى المسئولة عن تشكيل مسار الغاز على هيئة فقاعات ، وضمان توزيعه بصورة منتظمة بكامل حجم المفاعل •

والطرق الأخرى التى تعمل على نقل الغاز بصورة سليمة ، تعتمد جميعها على زيادة سطح السائل المتلامس مع الغاز • وبجعل الغاز على هيئة فقاعات خلال السائل ، ويؤدى الى انتشاره ــ وهناك طرق أخـرى تعتمد على رش السائل ، كأن يكون على سبيل المثال على هيئة طبقة رقيقة (فى بركة) ، أو فى أنبوبة مسامية رفيعة ،كما هو الحال فى المفاعـل الحيوى ذى النسيج المجوف (hollow fibre bioreator) .

الهجرة الكهربية للجل GEL ELECTROPHORESIS

الهجرة الكهربية للجل ، هى احدى الطرق التحليلية الأكثر شيوعا فى الكيمياء الحيوية والبيولوجيا الجزيئية • توضع العينات فى أحد طرفى

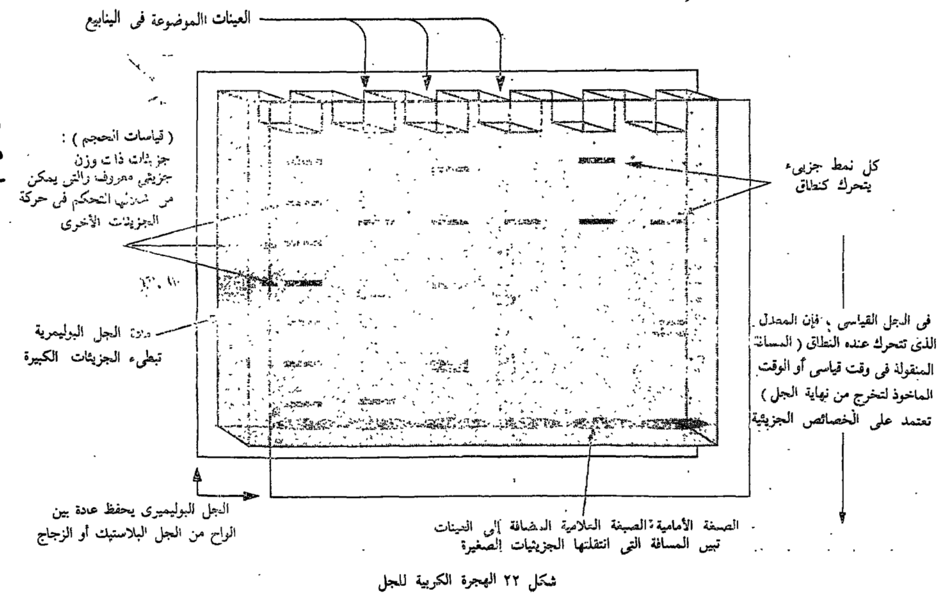
طبقة من الجل البوليمرى (أى مادة شبيهة بالجـل) . ويعمل التيـار الكهربى عبر الجل على جذب الجزيئيات من خلاله ـ وتستطيع الجزيئيات الصغيرة أن تمر من خلال الجل بسهولة تماما ، وبذلك تنتقل الى الطرف الآخر بسرعة . وهكذا تنفصل الجزيئيات أساسا تبعا الى قطرها .

وتستخدم أعداد كبيرة من المواد فى صنع الجل (مادة هـلامية أو صـلبة تتشـكل من محلول غروانى) ، ويعتبر الأجاروز أحـد المواد الشائعة الى حد بعيد (بالنسبة الى د ن أ وال ر ن أ) والبولياكريلاميد (بالنسبة الى ال د ن أ فى تسلسل ال د ن أ وللبروتينـات) والجلات المصـنوعة من البولياكريلاميد يسمى غالبـا بجل ال (page) ـ الهجرة الكهربية للجل البولياكريلاميد . ويستخدم العديد من المواد الكيميائية لتساعد الجل على عملية الفصل ، مثل كبريتات الاثنا عشرية المطهرة (sds) فى جلات البروتين التى تقوم بفك كل البروتينات ، ومادة اليوريا فى تسلسل الجلات لل د ن أ والتى تقوم بنفس العمل بالنسبة الى ال د ن أ .

والتغير الحديث فى جلات ال د ن أ هى الهجرة الكهربية للجل ذى المجال النبضى (pfge) والهجرة الكهربية للجل ذى المجال المتعامد . وهى تستخدم أيضا مجالات كهربية لفصل الجزيئيات ، لكنه من خلال مجموعات عديدة من الالكترودات : ويحـول المجال الكهربى بينها ، والذى يشجع ال د ن أ على أن تشق طريقها بين مصفوفة الجل ، منتقلة من مكان لآخر . وهذا يساعد على فصل كميات كبيرة من جزيئيات ال د ن أ ـ يصل حجمها الى حجم الخميرة (وليست الكروموسومات البشرية) .

والأشكال المختلفة من الهجرة الكهربية للجل ، هى تلك الجلات البؤرية المتساوية الجهد ، والتى تفصل الجزئيات الكبيرة على أساس نقطة تساوى جهودها (وهى تقريبـا عدد مجموعات الشـحنات المختلفة التى تحتويها) ، بدلا من الفصل على أساس القطر . وتعمل جلات (O'Farrel) على تقليل نشاط الجل البؤرى المتساوى الجهد ، فى أحد أوجه الطبقة ، ثم تقوم بعمل (PAGE) قياسية فى زوايا قائمة على طول الطول : وهذا ينتج نمطا ثنائى الأبعاد من البقع البروتينية ، والتى تعتبر من خصائص خلطات البروتين ، مثل البصمة .

انظر الرسم : ٢٢ .



شكل ٢٢ الهجرة الكهربية للجل

الجين ، هو قطـــاع من الـ د ن أ الذى يحدد وظيفة بيوكيمائية ، والتى تكون عادة انتاج البروتين • ويتـكون ال د ن أ (الحمض الريبى المنقوص الأكسجين) ، من وحدات متكررة ، التى تختلف فى تفاصيلها الكيميائية (وتشبه الى حد كبير الشريط المغنط ، الذى يكون متشابها فى شكله لكنه يختلف فى تفاصيل المغناطيسية الموجودة على سطحه ، والتى تتغير تبعا الى المادة المسجلة عليه) • ان أجزاء ال د ن أ التى تكون مختلفة هى القواعد ، وسميت بذلك لأنها تعتبر أساسا الجزء الكيميائى القلوى من التركيب الكلى لد ن أ الحامضى • ويوجد فى ال د ن أ جديلتان ملفوفتان حول بعضهما بشكل لولبى مزدوج ، لذا فان قواعد ال د ن أ تكون قواعد زوجية • بينما يـكون فى ال ر ن أ جديلة واحدة فقط • ويســتخدم البيولوجيون الجزيئيون القاعدة والقاعدة الزوجية بطريقة منفصلة تماما ، ليقصدوا بها طول قطعة ال د ن أ أو ال ر ن أ ، حيث ان ال ر ن أ تنسخ ال د ن أ قاعدة بقاعدة أثناء عملية النسخ •

والجينـــات المرتبة على طـــول جزيئيـــات ال د ن أ ، تســـمى الكروموسومات ، والتى قد تحتوى على ديزينات قليلة من الجينات فى عشرات قلائل من كيلوات القواعد (الكيلو قاعدة = ١٠٠٠ قاعدة) فى كروموسوم فيروس ، الى عشرات الآلاف من الجينات ، فى مئات القواعد الميجية (الميجا قاعدة = ١٠٠٠٠٠٠ قاعدة) من ال د ن أ فى كروموسومات النباتـات الراقيـة والحيوانـات • ان كل الجينـات (وبالضرورة كل الكروموسومات) فى الكائن العضوى تشـكل ما يســمى بالمادة الوراثية (genome) • ويبلغ طول المادة الوراثية فى الانسان حوالى ٣ بليون قاعدة تقريبا •

والجينات الموجودة فى البكتيريا ، التى تنظم مع بعضها (أى التى تعمل مع بعضها فى نفس الوقت وبنفس المنبه) ، يمكنها أن تنظم فى شكل عنقود محكم يسمى ب (operon) • وهذا العنقود له منطقة تحكم واحدة فى أحد الأطراف ، وبعد ذلك سلسلة من مناطق التشفير ، أى مناطق ال د ن أ التى تشفر عن بروتينات أحادية • وهذا العنقود كله يتم نسخه ك ر ن أ واحد ، الذى يشفر فيما بعد الى بروتينـات متعـددة بواســطة انزيمات الخلية • وهذا التركيب الأوبرونى ، يعتبر مجهولا من الناحية العملية فى الكائنات العضوية العليا •

ولذا ، فان كل الجينات لا تعتبر نشطة على الدوام ، وتحتاج الجينات الى مناطق تحكم مرتبطة بها لكى تنظم نشاطها • وفى الأوبرون البكتيرى ، فان هذه المناطق ، تقع فى أحد أطراف الجين• وفى الخلايا سوية التنوى ، فان مناطق التحكم (أو عناصر التحكم ، حيث انها تكون عادة قطاعات قصيرة جدا من ال د ن أ) ، تعتبر معظمها فى بداية الجين ، ويمكن أن تنتشر تماما مبتعدة عن هذه البداية ، ويقع كلاهما داخل الجين نفسه وبعيدا عنه • وعنصر التحكم الرئيسى ، الذى يعطى الاشـارة الى انزيم بوليماراز ال ر ن أ ، بوجود الجينات ، يسمى المنشط ــ ومن الضرورى وجود هذا المنشـط ، فى حالة ما اذا كان الجين يؤدى وظيفة ما • وفى الأجسام البكتيرية ، قد يكون هناك أيضا مشغل (operator) ، الذى يتحكم فى السرعة والوقت الذى ينسخ فيه الجين • وفى نظم الخلايا سوية التنوى قد يكون هناك معجل (enhancer) ، أو قد يكون هناك فى الواقع العديد من المعجلات ــ هذه العناصر تساعد على نسخ الجين فى بعض الظروف • وكل من جينات الخلايا سوية التنوى والخلايا عديمة التنوى ، قد يكون بها عدد متنوع من العناصر القصيرة التسلسل بالقرب من بدايتها التى تسمح لها بأن تنسخ ، أو تمنع نسخها فى وجود بعض المواد المعينة •

المكتبـة الجينيـة GENE LIBRARY

مكتبة الجين هى مجموعة من مسـتنبتات (clones) الجـين ، التى تحتوى على كل ال د ن أ الموجود فى بعض المصادر ، لكنها تنفصل وتلتحق بمتجهات د ن أ مناسبة • ويسمى أيضا أحيانا بالبنك الجينى • واذا كان المصدر لل د ن أ هو ال د ن أ الآتى من كائن عضوى حى ، حينئذ تبحث المكتبة فى جمع مستنبتات كل هذا ال د ن أ : وتسمى مكتبة المادة الوراثية الجينية ، لأنها تحتوى على كل ال د ن أ من المادة الوراثية لهذا الكائن العضوى (والمادة الوراثية هى الكلمة الجامعة لكل الجينات ، أو ال د ن أ فى كائن مستقل بذاته) • واذا كان ال د ن أ من مصدر آخر مثل نسخة ال د ن أ (cDNA) التى يصنعها النسخ الانزيمى ل ر ن أ ، حينئذ فان صانع المكتبة يبحث عن جمع المستنبتات الممثلة من كل هذا المصدر ، وفى هذه الحالة قد يطلق عليها مكتبة ال د ن أ المنسوخ (cDNA) ولا تنظم المكتبات الجينية مثلما تنظم مكتبات الكتب ، وانه يمكن الادعاء أنها مكتملة فقط ، لأن عدد المستنبتات الموجودة فيها تعتبر ، من الكفاية لنا جميعا ، بحيث ان كل المستنبتات التى نتوقع أن تكون موجودة هناك هى موجودة هناك بالفعل ، أى أنه توجد فرصة ضئيلة جدا لأن يكون شىء قد غفل عنه •

وعادة فان مكتبات المادة الوراثية الجينية يقصد بها تلك المكتبات التى تحتوى على نسبة من ٩٥ الى ٩٩ فى المائة كاملة ، لذا فانه توجد نسبة ٩٥ الى ٩٩ فى المائة من الفرص فى أن الجين الذى تبحث عنه يكون موجودا هناك بالمكتبة فى مكان ما ٠

وعدد المستنبتات المطلوبة لتكوين مكتبة جينية كاملة ، يعتمد على الحجم الذى تكون عليه قطع ال د ن أ ، وعلى مقدار حجم المادة الوراثية ، أو كتلة ال (mRNA) ومن ثم اذا كنت تستخدم متجه لامبادا الآكل ، فى صنع مكتبة مادة وراثية جينية من ال د ن أ البشرى ، فانك سوف تحتاج الى ٥٠٠٠٠٠ مستنبت فى حين أن متجهات المستنبت الكوزميدى تستطيع أن تحمل بالفعل د ن أ أكثر ـ ويحتاج الشخص الى ٢٠٠٠٠٠ من هذه المتجهات٠وتحمل متجهات (YAC) عشرة أمثال ال د ن أ ، لذا فان الشخص سيحتاج فقط الى ١٠٠٠٠ وحدة من هذا النوع ٠ وهذا هو السبب فى استعمال الناس لمتجهات (YAC) فى صنع مكتبات المادة الوراثية الجينية حيث ان فصل ١٠٠٠٠ مستنبت وحدة من تلك المتجهات المكلونة ، يعتبر أسهل من فصل ٥٠٠٠٠٠ ٠

التركيب الجينى GENE SYNTHESIS

وهذا هو التخليق الكامل لجين ، باستخدام مخلق ال د ن أ (الآلة الجينية) ، بدلا من نسخها أو جمعها من أجزاء ال د ن أ المتكاثرة ٠ ولما كانت معظم الجينات تعتبر أطول من الطول القصى لد د ن أ ، الذى يمكن صنعه بطريقة تقليدية فى مخلق ال د ن أ ، فان الجينات عادة تتجمع من عدد من قليلات التنوى ٠ ويهجن كل قطاع فى الجين مع القطاع المجاور ، وعندما تتهجن المجموعة كلها مع بعضها ، ترتبط قطاعات ال د ن أ مع بعضها انزيميا لكى تصنع جديلة واحدة مزدوجة ٠ وهذا يتطلب أن تكون قليلات التنوى مصممة بعناية ، بحيث انها تتهجن فقط مع شريكها المناسب وليس مع قليلات تنوى أخرى فى الخليط ٠

وتشتمل الاهتمامات الأخرى على التأكد من أن نفس التسلسل لايتكرر داخل الجين نفسه (حيث ان التسلسلات المتكررة ، يمكن أن تكون أهدافا لترتيبات أخرى لد د ن أ داخل البكتيريا) ، والتأكد من أن (codons) المستخدمة مناسبة ، والكودونات المختلفة التى ترمز لنفس الحمض الأمينى لا تأخذ فرصا متساوية ، وعموما فان الكودونات الأكثر استخداما تنقل

بطريقة أسرع من الكودونات النـــادرة • ومع ذلك ، فان أى الكودونات الذى يستخدم كثيرا ، يعتمد على الكائن العضوى ، الذى سيعبر عنه الجين •

والأوجه الأخرى للجين ، مثل وجود أو عدم وجود مواقع التقييد ، والأطراف اللزجة المناسبة ، بحيث ان الجين النهائى يمكن أن يتكاثر الى متجه تعبير بسهولة ، تعتبر أيضا مهمة •

العـــلاج الجينى GENE THERAPY

العلاج الجينى ، هو تغيير التركيب الجينى فى الانسان • ويوجد هناك أسلوبان للعــلاج : العــلاج الجينى للخط الجرثومى والعــلاج الجينى للخلية الجسدية • والعلاج الأول ، يعمل على تغيير « الخلايا الجرثومية »، وهى الخلايا التى تنتج الحيوان المنوى أو البويضة • وهذا العلاج له تأثير دائم على الأفراد المنحدرين من الشخص الذى يجرى له العلاج (ذريته) • الخلايا الجسدية هى الخلايا الأخرى بالجسم ، أى أنها خلايا العضلات ، العظام ، والأعصاب الخ • وتغيير هذه الخلايا لا يؤثر على الخلايا الجرثومية، لكنه يؤثر على الشخص المهندس وراثيا •

ويقتصر العـــلاج الجينى للخـــلايا الجرثومية عادة على الحيوانات ، حيث يسمى فى هذه الحالة بتقنية الجين العابر •

ويمكن توجيه العلاج الجينى لتصحيح العيوب الوراثية وغير الوراثية • وتشتمل أهداف العلاجات الحالية على كل من الأسلوبين •

والطريق السهل نسبيا ، العلاج الجينى للخلايا الجسدية هو علاج النخاع العظمى ، حيث ان النخاع العظمى ، يعتبر سـهلا نســبيا فى استئصاله واعادة تركيبه ، ويتكاثر بنفســه داخل الجسم • وتستطيع خلية الجذع المورثة هندسيا ، مضاعفة نفسها داخـل النخاع العظامى ، وتنشىء الخلايا الدموية أثناء تكاثرها • وتشـــتمل أهداف علاج النخاع العظمى على علاج مرض نقص المناعة الشديدة المركب (SCID) ، (وهو من الأمراض الوراثيـــة النادرة ، يسببه نقص فى انزيم الادينوسين ديميناز (ADA • وقد قام W. French Anderson و Michael Blease باجراء تجارب العلاج الجينى ل SCID على طفلة تبلغ من العمر ٤ سنوات فى أواخر عام ١٩٩١ •

وتشتمل الأهداف الأخرى على العديد من أنواع السرطان • وتشتمل العلاجات المستخدمة على ادخال الخلايا المهندسة ، لانتاج المزيد من معامل التنكرز (موت موضعى يحل بالنسيج الحى) الورمى(TNF) أو عقار الانترليوكين (IL-2 أو IL-4) الى مريض السرطان ، حيث من المتوقع لهذه العقاقير أن تكون قادرة على المساعدة فى تدمير الخلايا ، وقسم علاج الخلية الجسدية الذى لا يشتمل على الهندسة الوراثية على الاطلاق ، هو علاج الخلية الكروية اللنفاوية الآلية (ALT) ، أو العلاج الجينى المستمد من المريض نفسه • وهذا العلاج يقوم بالتخلص من الخلايا اللمفية لمريض السرطان (كما هو الحال مع خلايا النخاع العظامى) ويستخدم مركب من العلاجات السيتوكين فى المعمل (أنابيب الاختبار) والتى تقوم بتحفيزها على طرد الخلايا السرطانية للمريض •

وقد كانت هناك عدة اقتراحات لادخال ال د ن أ الى الخلايا ، بينما لا تزال فى جسم المريض • وتشتمل الأساليب المقترحة على :

استخدام متجهات الفيروسات الارتجاعية • وتدخل الفيروسات الارتجاعية بطريقة فعالة ال ر ن أ الخاص بها الى الخلايا ، وتنسخ ال ر ن أ الى د ن أ ، ثم تدخل بعد ذلك هذا ال د ن أ الى كروموسوم الخلية • ومن حيث المبدأ ، يمكن استغلال هذه الامكانية فى حمل ال د ن أ الأخرى الى خلايا المريض (انظر موضوع الفيروسات الارتجاعية) •

الحقن الحيوى Biolistics : بالاضافة الى توصيل ال د ن أ الى الخلايا المعزولة ، فانه يمكن استخدام البيوليستك فى وضع ال د ن أ داخل الخلايا ، التى لا تزال جزءا من الحيوان (انظر البيوليستك) •

١ ـ الحقن : وهو ببساطة حقن ال د ن أ المركب مع فوسفات الكالسيوم الى الكبد أو العضلة ويتسبب فى أن بعض الخلايا تمتص ال د ن أ ويتم تعبير الجينات داخلها • وقد جذبت هذه الطريقة المزيد من الاهتمام ، لأنها تقدم السبيل للمداواة بالعلاج الجينى لمرض الحثل العضلى ، وهو من الأمراض الوراثية الأكثر انتشارا •

٢ ـ استخدام الليبوسومات : ان ال د ن أ الذى تم كبسلته داخل الليبسومات وتم حقنه ، يتم امتصاصه بواسطة الكبد والى حد ما بواسطة الطحال (Spleen) ، وأى جينات يحملها يتم تعبيرها باختصار •

انظر أيضا : genoceuticals, genetherapy
regulation, transfection, transduction, transformation.

ان استخدام أساليب نقــل الجين الى الانسان والتى تسمى عــادة بالعلاج الجينى ، قد كانت سبب مشــاكل كبيرة للمشرعين ، المنظمين ، بالاضافة الى العلماء • منذ التجربة التى خاضها Martin Cline في عام ١٩٨٠ ، فانه أصبحت هناك معارضة فعلية ، للسماح لأى شخص بأن يضع جينات فى أى شخص آخر ، مهما كانت الأسباب • وكلاين الذى كان يعمل باحثا لدى UCLA ، كان يرغب فى وضع جينات فى الجلوبين بيتا من أجل المرضى الذين يعانون من مرض السلاسيميا ، وهو مرض وراثى تسببه عيوب فى جينات الجلوبين بيتا • وقد رفض طلبه للقيام بهذه التجربة فى الولايات المتحــدة الأمريكية ، وقام باجراء الأجزاء الطبية من تجاربه فى اسرائيل وسردينيا (وهما الدولتان اللتان بهما نسب عالية من الاصابة بهذا المرض) • وقد أثار بتجاربه هذه سخطا عالميا واصرارا ، على أن أى علاج جينى فى المستقبل لابد وأن يخضع لقوانين نظامية صارمة • (وكانت نتيجة التجارب التى أجراها الفشل الذريع) •

ان كل جهة تنظيمية أو قوى الضغط السياسى ، التى تهتم بالعلاج الحيوى ، تريد أن تكون لها كلمة ، فيما اذا كان هذا العلاج الجينى يطبق أم لا • وفى أواخر عام ١٩٩٠ تمت أول تجربة للعلاج الجينى ، عندما أعطى مريض نقص المنــاعة الشديد المركب ، الجين من جل الادينوسين ديماناز • وقبل أن يتم اجراء هذه التجربة ، فانها قد حصلت على موافقات مسبقة من الجهات التالية ، والتى يحق لأى منها أن تمنع اجراء التجارب :

★ المعهد القومى للصحة (NIH) ، لجنة الأمان الحيوى ، والتى تختص بأوجه الأمان الفنى للتجربة •

★ لجنة مراجعة المعهد القومى للسرطان •

★ لجنة مراجعة معهد (القلب) والرئة والدم وهذا المجلس ومعهد السرطان القومى (NCI) كانا يمولان التجربة •

★ اللجنة الاستشارية لل د ن أ المعالج(RAC) التابعة للمعهد القومى للصحة وهذه اللجنة تقدم الاستشارات التى تسمح باجراء التجارب التى تشتمل على الـ د ن أ المعالج • وتوجد لجنة فرعية من RAC تختص بالعلاج الجينى ، والتى يجب أيضا أن تدلى برأيها •

★ المدير التنفيذى لمعهد الصحة القومى ·

★ اللجنة الاستشارية الخارجيـــة لادارة الغـذاء والعقاقير (FAD) (حيث ان هذه التجربة كانت اجراء تجارب علاجية)

بالرغم من أن الفتاة التى تلقت هذا العلاج قد كتب لها الشفاء بعد انتهاء التجارب ، فان هذه التجربة قد اتخذت كحالة رسمية لكل التجارب التى سـيتم فيها اسـتخدام الكائن العضـوى المهندس وراثيـا (GMO) بأن يخضع لظروف البيئة ، الا أن وكالة حماية البيئة لم تستشر فى هذه التجربة ·

الشفرة الوراثية وتركيب البروتين
GENETIC CODE AND PROTEIN SYNTHESIS

الشفرة الوراثية ، هى الشفرة التى تسـتخدمها الخلايـا الحية ، لتحويل المعلومات الموجودة فى الـ د ن أ الى معلومات مطلوبة لصنع البروتين· كيف يتم هذا الاجراء ، لا يعتبر مهما فى فهم الكثير عن التقنية الحيوية ـ ان الآلة الوراثية يمكن التعامل معها كالصندوق الأسود الموجود بالطائرة ، حتى بالنسبة الى الأبحاث المتقدمة تماما ·

ان المعلومات الموجـودة فى الـ د ن أ تحمل فى تسلسل من أربع قواعد من الـ د ن أ (الادينين ، الجوانين ، السيتوسين ، الثايميدين) · هذه المعلومات يتم نسخها فى تسلسل قاعدى فى الـ ر ن أ ، ثم تترجم بعـد ذلك الى تسلسل حمض أمينى فى البروتين ، وتتم الحالة الأخيرة فى الأجسام الريبية · ويبدأ الـ ر ن أ عمله من الطرف ′5 وتبدأ الترجمة أيضا من هذا الطرف : ويبدأ البروتين عمله من طرف الحمض الأمينى (الطرف ـ N) · والتسلسل الذى يشفر عن البروتين ، يبدأ بتسلسل من ثلاث القواعد AUG (أو التسلسل الأقل شيوعا) GUG ويكون متبوعا بتسلسل من القواعد تقرأ على هيئة ثلاثيات ، وتسمى بالكردون · ومن الـ ٦٤ ثلاثية الممكنة ، هناك ٦١ شفرة لحمض أمينى موحد ، وثلاث الثلاثيات البـــاقية ، تعتبر هى كودونات الوقف (أى التى تشـــفر للوقـــوف) ·

ولما كان هناك ٢٠ حمضا أمينيا و٦٤ ثلاثية ، فان بعض الأحماض الأمينية يتم التشفير عنها بأكثر من كودون واحد ، وبمجرد أن تكتشف شفرة البداية ، فان الخلية تبدأ فى التعرف على الثلاثيات الأخرى بداية من

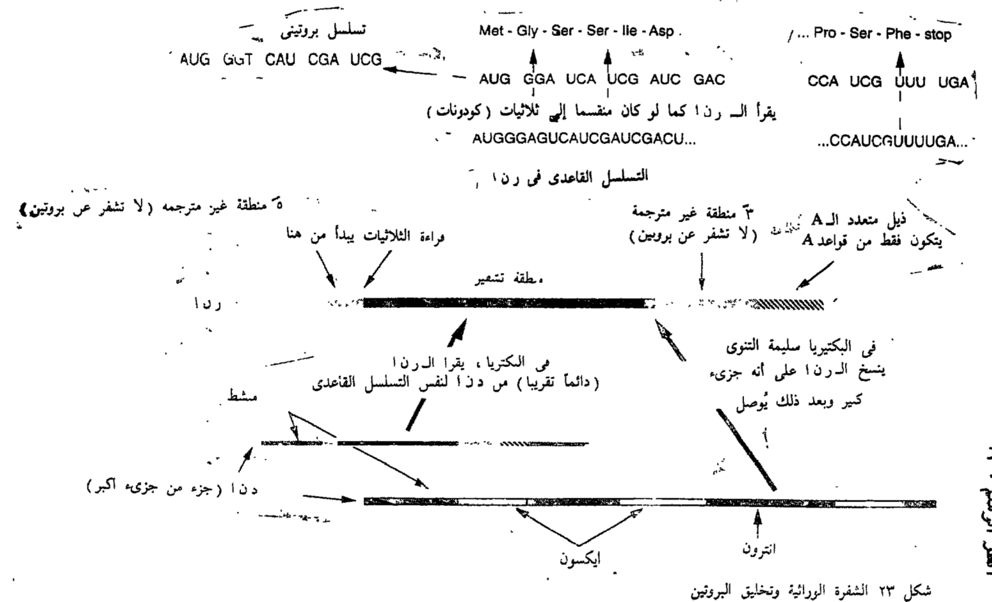
AUG أو GUG · والطريقة التى تقرأ بها الخلية الرسالة ، تسمى « قراءة الاطار » ، كما لو كانت الخلية ترتب اطارا من المربعات طوله ثلاث قواعد فوق ال ر ن أ وتقرأ ما بداخل كل صندوق · ومن الواضح أنه عند فقد أية قاعدة ، سينتج عنه نبذ جميع قراءة الخلية لكل الثلاثيات اللاحقة · ان مثل هذا التغير الاحيائى ، يسمى تغيرا احيائيا هرائيا لأنه يجعل من بقية البروتين شيئا تافها ·

وبالرغم من أن الشفرة تشترك فيها جميع الكائنات الحية ، الا أنه يوجد بعض الاختلافات : وعلى سبيل المثال ، الفتائل الخيطية (mitochondria) التى لها بعض من ال د ن أ الخاص بها ، ليس لها نفس الشفرة الجينية مثل الخلايا التى توجد فيها ·

بالاضـــافة الى ذلك ، فان تسلسل ال د ن أ (ومن ثم تسلسل ال ر ن أ الأصلى) ، ليس من الضرورى أن يكون مثل التسلسل الذى يتم ترجمته فعلا · وهناك قدر وفير من التنقيح فى ال ر ن أ · والقطع المسماة بالانترون (introns) (والتى توجد فى معظم جينات الخلايا سوية التنوى) ، والتى لم تعرف وظيفتها ، يتم التخلص منها ، فى عملية تسمى بالوصل (splicing) · فى بعض الخلايا السوية التنوى ، تضاف الأوريسـلات الزائدة داخل مواقع معينـــة فى ال ر ن أ ، فى عملية تسمى بتنقيح ال ر ن أ · وحتى انه توجد حالتان معروفتان لوصل القطع المختلفة من جزيئيات ال ر ن أ مع بعضها ، تعرف بالوصل من مكان لآخر ·

هذه التعقيدات لها معنيان ضـمنيان لدى علماء التقنية الحيوية · أولا ، انه ليس من الممكن دائما تعبير جين خلية سوية التنوى فى خلية عديمة التنوى · وحتى لو كان منشط تسلسل الخلية عديمة التنوى فى حالة وصل ، فان الخلية عديمة التنوى لن تكون قادرة على اجراء التعديل النســـخى المتأخر للخلية ســليمة التنـــوى الى ال ر ن أ لجعـله مقروءا · ولهذا الســـبب ، فان العديد من مشروعات تعبير البروتين ، تفضـــل البدء بتكاثر الـ(cDNA) (وهو ال د ن أ المكلون الذى تم عمله بواسطة النسخ الانزيمى لل ر ن أ النهـــائى ، بدلا من الجين الأصلى · ثانيا ، بالرغم من أن تسلسل ال د ن أ يعتبر أسهل من تسلسل البروتين ، فانه ليس دائما آمنا لأن يستنتج من تسلسل ال د ن أ فى البروتين الذى قد يشفر عنه ، بسبب التغيرات الموجودة فى تعديل النســـخ المتأخر لل ر ن أ والتغيرات الموجودة فى الشفرة الوراثية ··

انظر الوسم : ٢٣ .



شكل ٢٣ الشفرة الوراثية وتخليق البروتين

المرض الوراثى ، هو ذلك المرض الذى يسببه الجين ، لذا فاننا نرث المرض من آبائنا ، وبالنسبة الى المرض الجينى الحقيقى فان أى شخص له نمط جينى صحيح (مجموعة الجينات) سوف يعرض نمطا ظاهريا (المظاهر المادية للجينات) • وفى الواقع العملى ، فان كمية كبيرة من الأمراض الوراثية لها قدرة جينية غير كاملة : وهذا يعنى أن الجينات ليست دائما هى المسئولة عن التأثير الذى تحدثه • وهذا يجعل اكتشافها أمرا صعبا •

وقد أحدثت الوراثة الجزيئية ، تقدما هائلا فى الجينات الطبية ، وخصوصا من خلال اتاحة مجسات ال د ن أ التى تكتشف الجينات التى تسبب الأمراض الجينية ، حتى عندما لا تكون هى السبب فى احداثها — وعلى سبيل المثال ، عندما يوجد جين فى شخص حامل للمرض ، أو عندما تكون هناك صبغة سائدة تسبب مرضا فى مرحلة متأخرة من العمر موجودة فى طفل • وهذه المجسات تم استخدامها فى كل من تحديد الجين وتشخيص حالة حامل المرض فى الأشخاص الذين يحملون الجين وليس عندهم المرض •

ويمكن تحديد الجين من خلال أسلوبين : الطريقة التقليدية هى معرفة كيف تسبب المرض ، ومن ثم أى البروتينات المعيبة التى أحدثت هذا المرض • وبذلك يستنسخ الجين من معلومات البروتين • واسلوب الوراثة العكسية ، هو باستخدام المجسات الجينية فى تحديد مكان الجين الذى سببت صبغته المعيبة المرض فى كروموسوم معين ، وهو الأسلوب الذى يسمى أيضا باستنساخ الجين الوضعى • ويتم هذا غالبا بواسطة التحليل الارتباطى • ويمكن نسخ الجين نفسه بواسطة احدى الطرق المتنوعة مثل الكروموسوم السائل أو الكروموسوم القافز • وهذه الطرق تستخدم بصفة أساسية قطعة من ال د ن أ ، والتى تم استنساخها لتحديد قطع ال د ن أ من البقع القريبة داخل الكروموسوم •

والأمراض الوراثية التى عزلت من أجلها المجسات المستنسخة (المجسات التى تحدد الجين نفسه) تشمل على الهيموفيليا والسلاسيميا، مرض الخلية المنجلى ، الحثل العضلى ، البلاستوما الشبكية ، وتليف

المثانة . ويوجد عدد كبير من المجسات التي تقوم باكتشاف المواقع الوثيقة الصلة بالأمـــراض الجينية الأخرى ، ومن ثم تلك المجسات التي يمكن استخدامها في تشخيص الجينات الطبية ، قد تم استنساخها أيضا .

انظر أيضـــا تحليل القابلية ص : ٣٢١ ، تقنية الـ د ن أ المطعم ص : ٣٣٣ .

الهندســة الوراثيــة GENETIC ENGINEERING

الهندسة الوراثية ، هي مصطلح عام يعبر عن الاستغلال المبـاشر للجينات ، ويستخدم عادة مرادفا للاستغلال الجيني أو التعديل الجيني . وتستخدم في هذا سلسلة كبيرة من التقنيات ، لكن جزيء الـ د ن أ هو أكثر هذه التقنيات استخداما .

وتأتي الهندسة الوراثية في عدة سلاســل مختــلفة ، وتعتمد على الشيء الذي يتم هندسته .

★ البكيتريا ، الخميرة : وهذه هي الهندسة الوراثية التقليدية (أي الهندسة الوراثية التي عمرها أكثر من عشر سنوات) . وعن طريق استخدام تقنيات الـ د ن أ المعالج ، يتم وضع الجينات داخل الكائنات العضوية الدقيقة (microoganisms) ، لحثها على انتاج شيء ما نريده ، قد يكون هذا الشيء أنسيولين ، أو نوعا جيدا من الجعة ، أو بروتينا من أجل الطعام .

★ الحيوانات : وتسمى الحيوانات المورثة هندسيا عادة الحيوانات الناقلة للجين (transgenic animals) . ويتم انتاجها في مجموعة مؤتلفة من تقنيات الاخصاب داخل الأنابيب (ivf) وتقنية جزيء الـ د ن أ المعالج ، وانتاج الحيوانات التي تمرر من خلال تغديلها الجيني الى نسلها : ان لها خط تعديل جرثومي .

★ النبـاتات : وتسمى النبـاتات المهندســة وراثيا أحيانا أيضا بالنباتات الناقلة للجين . انها تخلق من خلال تقنيات استخدام الاستنساخ النباتي ، التي تشمل على نمو النباتات من الخلايا النباتية المعزولة .

★ البشر : بالرغم من أن طرق الهندسة الوراثية يمكن تطبيقهـا

على الأبقار أو الفئران ، فانه يمكن تطبيقها نظريا على البشر ، لكنها لم تطبق لأسباب أخلاقية واضحة • وقد أجريت بعض التجارب التى تعالج المرض : وهذه التجارب لم تعدل جرثوم الخلايا ، وانما الخلايا الجسدية فقط (somatic cells) • وهو ما يسمى عادة بالعلاج الجينى (gene therapy) أو علاج الخلية الجسدية ، فضلاعن المصطلح الأكثر اثارة (والذى يحتوى على رنين اعلامى) ألا وهو الهندسة الوراثية •

انظر تقنية الأجنة ص : ١٥٦ ، تقنية ال د ن أ المطعم ص : ٣٣٧ •

المعلومات الوراثيــة GENETIC INFORMATION

ان مشروعا مثل مشروع المادة الوراثية البشرية ، وتطور اختبارات النزوع الوراثى للأمراض ، قد قـادت الى كثير من الجدل حـول كيفية أو وجوب استخدام المعلومات الوراثية • وهذا بعكس المعلومات الوراثية المستخدمة من أجل الحيوانات ، النباتات ، أو الكائنات العضوية الدقيقة ، التى لا يعتقد أن لها مثل هذا الموقف الأخلاقى : والجدل الدائر بخصوص من يملك المادة الوراثية البشرية ، قد أماط اللثام عن فلسفة أخلاقية عالية ، وتلك الجدليات التى تناولت المادة الوراثية للخنازير ، قد أخذت مكانها فى محاكم براءات الاختراع •

وقد سنت العديد من الدول تشريعات ، بخصوص استخدام معلومات الوراثية البشرية ، التى تدعمها طرق ال د ن أ ، وخصوصا المخ •

وعزمت الدنمارك على ادخال تشريعـات تبيح استخدام المعلومات الوراثية فى اغراض التأمين ، المعاش ، والتوظيف فى عام ١٩٩١ • وفى الولايات المتحدة ، اتخذت ولايات كاليفورنيا ، تكساس واريجون أساليب مشابهة ، وقد أعدت ولاية نيويورك مشروعا لتنظيم معامل الاختبارات الوراثية • ويوجد بالولايات المتحدة أيضا قانون للمعلومات الوراثية الذى يمنع اســـتخدام المعــلومات الوراثية فى اكتراء المســتخدمين الفيدراليين •

وحتى الآن لم يثر أحد مشكلة حق الطبع وحق تملك ال د ن أ فى الجينات البشرية • وفى الواقع ، ان هذه المشكلة ، يحتمل أن تكون من أهم المشاكل التنظيمية فى استخدامات طرق ال د ن أ المعالج • وهـذه

المشكلة تكون جزئيا بسبب البلبلة الناشئة من الجدل حول موضوع الاجهاض ، وجزئيا ، بسبب تاريخ حركة علوم تحسين النسل فى أوربا (بالرغم من أن ألمانيا ليست بها مشاكل تحديد النسل الا أنها تسبب لها بعض الحساسية) • وأيضا كما كان الحال مع أى تقدم فى مجال التقنية الحيوية منذ عام ١٩٧٠ ، فانه يوجد اعتقاد عام بأنه « لن يحدث بطريقة طبيعية ، وربما ان اختبارات الجينات البشرية ، أصبحت الآن منتشرة على نطاق واسـع » ، فان هذا الاعتقاد ، لا يعتبر تبصرا بعيد المـــدى •

جينوكيوتيكالز GENOCEUTICALS

مصطلح غامض لأحد أنواع العلاج الوراثى ، حيث يتم وضع الجين داخـل الخلية ، وهنـاك ينتج بروتينا نشطا عقاقيريـا • وحتى الآن ، أوضحت عدة دراسات ان ال د ن أ يمكن وضعه داخـل خلايـا الفئران والأرانب اليافعة ، وان هذا ال د ن أ يمكن أن يعمل هناك ، ويقوم بانتاج البروتينات • وهذا العمل له تطبيقان مهمان ، بالرغم من أن كليهما لايزال تحت الدراسة ، ولم يجرب حتى على الحيوانات •

« الجينات المضادة الحيوية » هى الجينات التى لها بعض النشاط المضاد للبكتيريا أو الفيروس • يتم وضع الجينات داخل الخلايـا التى تعتبر الأهداف المحتملة للطفيليات • وعلى سبيل المثال ، فان جينا لسمى، يمكن ربطه مع جين حاكم والذى ينشط عن طريق فيروس : وعندما يصيب الفيروس الخلية ، ينشط دور الجين السمى ، وينتج السم وتموت الخلية •

والتطبيق الآخر ، يتم بادخال الجينـــات التى تقوم بنفسها بعمل العقاقير الحيوية • وعلى سبيل المثال فان الكالسيتونين (calcitonin) قد اقترح علاجا لمرض مسامية العظام (osteoporsis) ، وهو المرض الذى يصـيب العظام لدى كثير من السيدات المسـنات • وبالرغـم من أن الكالسيتونين ، يعتبر بروتينا ، ومن الصعب ادخاله الى الجسم : ونتيجة لذلك فانه يجب حقنه مرات كثيرة • والاسلوب الكيوتيكال الوراثى فى هذا الموضوع ، يكون عن طريق نقل العـدوى (transfect) للجيـن من أجل الكالسيتونين فى بعض الخلايا المناسبة فى الأفراد : وقد ينتج هذا الهرمون بطريقة منتظمة تدوم لمدة أسابيع أو شهور •

ان السـبب فى عدم اجراء هذا الاختبـار حتى الآن ، ينطوى على العوائق الفنية (انه من الصعب ادخال جينات الى أشخاص بطريقة منتجة ويعتمد عليها) ، والمشاكل المحتملة مع التأثيرات الجانبية (ان الجينات تحتـاج فقط انه تتم فى خليـة واحدة) ، والوعى الاجتماعى الكبير فى استخدام العلاج الجينى لأى تطبيق من التطبيقات •

مشروع المادة الوراثية GENOME PROJECT (HUGO)

مشروع المادة الوراثية (وبغض النظر عن الحديث عن مشروع المادة الوراثية البشرى المعروف فانه توجد مشروعات عديدة منافسـة) ، هو مشروع لتحـديد التركيب الجينى الصحيح للمـادة الوراثية لأى كائن عضوى • انه يقصد به عادة تسلسل كل الـ د ن أ به •

ان مشروع المادة الوراثية البشرى ، هو مشروع لتحديد التسلسل القاعدى لكل الـ د ن أ الموجودة فى البشر • انه هذا المشروع يعمل من خلال المظلة الدولية لمنظمة مشروع المادة الوراثية البشرية (HUGO) ويمول بصفة أساسية عن طريق مصلحة الطاقة (DOE) والمعاهد القومية للصحة (NIH) فى الولايات المتحدة والوكالة الأوروبية (EC) فى أوربا •

وبدأ المشروع كبيرا ، لأن علماء البيولوجيا الجزيئية ، قد تحققوا من أنهم يستطيعون اجراء تسلسل لجميع المادة الوراثية البشرية ، وحصلوا على الأموال اللازمة • وقد عزز هذا المشروع التقنية الحيوية والصناعات العقاقيرية ، لأنه سوف يقدم قاعدة بيانات بالمعلومات التى يمكن للشركات أن تحصل منها على تسلسل الـ د ن أ ، وبالتالى تسلسل البروتين لكل البروتينات الموجودة لدى البشر ، وتشتمل أيضا على تلك البروتينات التى تعتبر أهدافـا فعلية للأدوية الجديدة • ولأنه سـيكون المساعد الحقيقى للجينات الطبية ، التى تشتمل على تشخيص النزعة الوراثية للأمراض •

ولكى يتم عمل تسلسل لثلاثة بلايين من قواعد الـ د ن أ فى المادة الوراثية البشرية المحتملة ، فان مشروعـات المادة الوراثية اضطرته الى اقامة أحجار زاوية طموحة على طول الطريـق • أول تلك الأسـس هو خريطـة وراثية كاملة للانسـان ، والتى تم تعريفها باسـم (RFLPs) والثانى (والذى يبدو شبيها بالأول الذى سيتم الانتهاء منه أولا) ، هو

تسلسل كامل لكل (c DNA) الموجودة فى الانسان • وعلى أية حال من غير المحتمل ان المادة الوراثية البشرية سوف تسلسل بطريقة غير مميزة : فان بعض القطع ستكون أكثر أهمية من القطع الأخرى •

بالاضافة الى مشروعات المادة الوراثية البشرية ، فثمة مشروعات مادة وراثية للخنازير ، حشرة الفاكهة الدروسوفيلا ، العشب (arabidopsis thalliana) ، الدودة المجهرية (caenorhabdls) ، الخميرة ، و أ • كولاى • ويحتمل أن يتم الانتهاء من مشروعى الخميرة و أ • كولاى فى العقد القادم ، حيث يعتقد أن كل ال د ن أ الموجودة تقريبا فى هذه الكائنات العضوية الصغيرة ، تعتبر مهمة من أجل بقائها ، وبالتالى يكون الاهتمام البيولوجى ، وعلى النقيض فان بعض العلماء يعتقدون بأن ما يزيد على ٩٠ ٪ من ال د ن أ البشرى ، يعتبر فى الواقع كما مهملا •

ت م س / ت ص س GLP/GMP

هذان المصطلحان ينتسبان الى التطبيق المعملى السليم والتطبيق الصناعى السليم • انهما نظم التشغيل التى صممت من أجل التقليل الى أقل ما يمكن من الحوادث التى قد تؤثر على مشروع بحثى أو منتج مصنع •

وتعتبر قوانين ال GLP و GMU قوانين ضخمة وكثيرة ، لكنها اختصرت الى مجموعة قليلة من النقاط الأساسية ، والغاية الأساسية فى كل منهما ، هو أن كل شيء يتم تسجيله ، والاجراءات العملية يتم استخدامها فقط عن طريق الناس الذين تدربوا على القيام بها واستخدامها • ان هذا قد يبدو واضحا لكنه يمتد الى كل شيء : وعلى سبيل المثال ، فانه عند اجراء تجربة معملية سليمة ، فان الفريق الذين تدرب على استخدام الميزان الحساس هو الذى يقوم باستخدامه ، ان كل وزن يتم التحقق منه بواسطة شخص آخر (وهو أيضا الذى قام بالتدريب على استخدام نفس الميزان الحساس نفسه) ، والذى يجب عليه أن يوقع بأن الوزن الذى قام بمراجعته سليم تماما ، ان طريقة الوزن يجب أن تجرى بطريقة قياسية عملية (SOP) لاستخدام هذا الميزان ، والبروتوكول المستخدم ، يجب أن يدون فى سجل التجربة وهكذا • ويتم الاحتفاظ بكل سجلات التجارب ، ويجب تدوينها

فى أرشيف على مكروفيش أو شريط ممغنط وبالمثل فان عينات من المادة المستخدمة فى التجربة أو عملية التصنيع ، يجب أن يتم أرشفتها أيضا ، حتى يمكن الرجوع اليها اذا ما اقتضت الحاجة ذلك .

وباستخدام اجراءات من هذا النوع ، فانه يصبح من السهل التتبع الدقيق لكل مرحلة من مراحل التجربة أو عملية التصنيع . وعلى ذلك ، فاذا حدثت مشكلة فى المستقبل ، فان مستخدم ال GLP أو GMP يشير الى مادة معينة استخدمها أو اجراء تشغيل قياسى يحتمل أن يكون السبب فى هذه المشكلة ، أو ان يقيم الحجج والبراهين بأن الخطأ الذى وقع ليس خطأ شخصيا . وقد تكون هذه الأدلة والبراهين فى غاية الأهمية فى حالة تطور العقاقير وصناعتها (حيث تم انشاء طريقة ال GLP بعد أن حدثت تأثيرات جانبية خطيرة لعقار قد تم فحصه أثناء مرحلة البحث ما قبل الاكلينيكى ، لأن البروتوكول المتبع فى اجراء التجربة كان خاطئا) . والعديد من شركات التقنية الحيوية تطالب بالعمل بطريقتى GLP أو GMP (ويتوقف ذلك على كونهم يعملون فى مجال البحث والتنمية أو التصنيع) . وفى الواقع فان الذين يدعون بأنهم يعملون ، لا يستخدمون طريقة ال GLP بدقة . ان اتباع تلك الطريقة يعتبر غاية فى الصعوبة خصوصا فى الأبحاث الجديدة ، حيث يطلب منك تحديد مجموعة من نظم التشغيل القياسية ، تدريب فريق العمل رسميا ، الخ . ان اجراء تجربة واحدة قد يستغرق نصف اليوم . ان طريقة الـGLP تعتبر مناسبة أكثر بالنسبة الى التنمية العقاقيرية (حيث يتم القيام باجراء عدد كبير من التجارب المتشابهة) . وتعتبر طريقة ال GMP هى الشرط الأساسى للمنتج العقاقيرى ، ولعدد من الصناعات الأخرى .

وطريقة ال GMP ترمز أيضا الى الاجراء الميكروبولوجى السليم ، وهى نظام التشغيل المعملى للقيام بالميكروبولوجيا الأساسية بأمان . وبهذا المعنى، تعتبر ال GMP هى ببساطة طريقة للتقليل من احتمال مشاكل التلوث (سواء أكان تلوث العينة أو المعمل) أثناء التجربة الميكروبولوجية .

جلوكوز الأيسومراز والانفرتاز

GLUCOSE ISOMERASE AND INVERTASE

من المحتمل أن يكون جلوكوز الأيسوماراز ، ينتج بكميات كبيرة من أجل الاستخدام الصناعى عن أى انزيم واحد آخر (بالرغم من أنه الى

حد بعيد يعتبر القسم الأكبر من الانزيمات الرتبة الرئيسية من البروتيزات القلوية المستخدمة فى المنظفات) • فهى تقوم بتحفيز التحول البينى لنوعين من السكر ، الجلوكوز والفركتوز • ولما كان الفركتوز أكثر ثباتا من الناحية الكيميائية عن الجلوكوز ، فان خليطا من الجلوكوز والفركتوز مع الانزيم ، ستؤول فى النهاية الى فوركتوز • ويعتبر هـذا مفيدا بالنسبة لصناعة الغذاء ، حيث ان الفركتوز يعتبر أكثر حلاوة من الجلوكوز ، وعلى ذلك فانك تستطيع الحصول على حلاوة أكثر لكل جرام باستخدام الفركتوز•

ان الاستخدام المعتاد للجلوكوز الأيسوماراز ، هو بأخذ الجلوكوز المصنوع بواسطة التحلل المائى لنشا الأذرة ويحول الى خليط معظمه من الفركتوز مع بعض الجلوكوز • وتتحلل نشا الأذرة باستخدام الاميلازات • ويسمى الناتج بشراب الأذرة العالى الفركتوز (HFCS) •

وتأخذ الانفرتاز السكروز (السكر) وتحوله الى جلوكوز وفركتوز• وعلى ذلك فانه بالارتباط بالجلوكوز الأيسوماراز ، يستطيع تحويل السكروز الى HFCS• ويمكن استخدام الانفرتاز أيضا فى تحويل السكروز المتبلر الى خليط أقل سهولة من جلوكوز ـ فركتوز متبلر • وبعد ثمانى دقائق على سبيل المثال من وضع الانفرتاز فى مركزهم فانه يحول سكر الأذرة المسكر جدا (والذى تصب من فوقه طبقة الشيكولاته) الى مركز خفيف وهو الذى نأكله فى النهاية •

الغـــــراء GLUE

الغراء البيولوجى ، يعتبر واحدا من المجالات العديدة ، التى تستطيع أن تلتقى فيها التقنية الحيوية والطب • ان الأطباء يهتمون دائما بالأساليب الطبية الحديثة لعلاج الجروح • أحد هذه الأساليب الواضحة هو الغـراء : بالرغم من ان الغراء يجب ان يحتوى على خصائص غير عادية • فانه يجب ان يكون قادرا على الشك (ينضبج) فى بيئة رطبـــة ، ولا يتحلل فى السوائل المائية ، ولا يحدث تهيجا أو سموما بالجسم ، ولا يسبب استجابة

حساسية أو مناعية ، ويجب ان يكون الجسم قادرا على تحليله بعد فترة من الوقت اذا كانت وظيفته مؤقته ، مثل الغرز ٠

ومن أهم المواد التى استخدمت كغراء وتمت دراستها الليفين البروتينى protein fabrin ٠ ان الجسم نفسه ينتج الليفين ، وهو مركب من بروتينات التجلط فى الجسم : وبالرغم من انه ليس من المواد الغرائية القوية ، وان لم يشتق من الدم البشرى (مع احتمال خطر تلوثه بالفيروسات الملوثة) ، فانه يسبب استجابة مناعية قوية ٠ ومن ناحية أخرى ، فانه يعتبر منتجا بشريا طبيعيا ، ويستخدم فى العديد من التطبيقات الغراء الطبى التجارى ٠

والعديد من الكائنات العضوية البحرية تنتج الغراء التى تلائم هذه الظروف ٠ وينتج بلح البحر والبرنقيل (وهي من الاحياء البحرية) الغراء الذى أساسه بروتين ، والذى يمكن من حيث المبدأ ان يتم انتاجه عن طريق كائنات عضوية مناسبة باستخدام التقنية الحيوية ٠ وقد أنتجت شركة جينكس نوعا من الخميرة التى تنتج البروتين (والذى له تركيب من الحمض الأمينى غريب جدا ، والذى يجعل من الصعب على خلية الخميرة أن تكونه بكفاءة) ٠ والبروتين يحتاج أيضا الى تعديلات انتقالية متأخرة خاصة وواسعة ، والتى لاتستطيع ان تقوم بها الخميرة ٠ وعلى ذلك فان هذه البروتينات تعتبر الى حد ما بعيدة عن تسويقها تجاريا حتى الآن ٠

والعديد من الكائنات العضوية الأخرى تصنع مواد تقوم بلصقها على الأشياء ، أو أشياء (مثل مادة البيض أو العش) على أشياء أخرى ٠ بالرغم من أن هذه المواد لم يتم اختبارها بكفاءة حتى تجعلها جذابة للتطوير كغراء طبى ٠

عمليــة التســـكر GLYCATION

عملية التسكر هى التفاعل الانزيمى للسكريات مع البروتينات ٠ والعديد من البروتينات يتم تحللها بصورة بطيئة بواسطة الجسم ، وهناك الآليات الانزيمية التى تساعد على حدوث هذا التحلل ٠ بالرغم من ذلك

فان السكريات تستطيع ان تتفاعل أيضا مع المجموعات الأمينية داخـــل البروتينات عن طريق التفاعل الكيميائى بطريقة غير محكمة • وحيث ان كل جزء من أجسام الحيوانات الثديية يحتوى على السكر بداخله ، فان هذا يعنى ان كل البروتينات تتسكر بعد فترة •

ويتم الاسراع بتلك العملية عن طريق زيادة مستوى الســـكر الى درجات عالية أو عن طريق التسخين • ومـــن ثم فان عمليـــة التعلسن الكيميائى تعتبر مهمة لتصنيع البروتين وبالتالى تكوين الطعم فى الغذاء • ويعتبر التسكر الكيميائى مهما جدا أيضا بسبب الضرر الواقع على مرضى البول السكرى ، عندما ترتفع مستويات البســـكر بطريقـــة غير عادية ، وبالنسبة لنا جميعا مع تقدم السن • وتعتقد احدى مدارس التفكير أن كثيرا من الضرر الذى نعرفه على انه شيخوخة يرجع السبب الأساسى فيه الى تأثير التسكر • وعلى وجه الخصوص فان البروتينات المتسكرة تستطيع ان تنمو وتتفاعل مكونة أشكالا معقدة ، حلقات متصالبة من السكريات والتى بداخلها البروتينات الأخرى • وتسمى هذه الأشكال المعقدة بالمنتجات النهائية السكرية ـ AGEs. ويبـــدو أن الجسم غير قادر على التخلص منها على وجه الخصـــــوص ، وبذلك تتراكم ، على هيئة كولاجين حلقى متصـــالب بشكل صلب ، وشـــبكة جسـئة ، وتقوم بتدمير البروتينـــات الحساسة فى الخلايا العصبية المستديمة ، أو قد تقوم بتغيير ال د ن أ احيائيـــا •

البيولوجيا الســكرية GLYCOBIOLOGY

البيولوجيا السكرية ، هى دراســـة الســـكريات ودورها فى علم البيولوجيا • وعادة تؤخذ هذه الدراسة على انها دراسة للسكريات المعقدة ودورها الوظيفى ، ولا تقتصر على التغير الاحيائى الذى تتجمع وتتعرق من خلاله السكريات •

والتوءمان القويان للبيولوجيا الســـكرية ، هما دراســـة البروتينات السكرية ، والتى تكون عبارة عن بروتينات مرتبط بها بقايا ســـكرية ، ودراسة الأدوية التى تتفاعل مع السكريات وتؤثر على التغير الاحيـــائى للسكر ، خصوصا تركيب هذه البروتينات السكرية (عملية التجلكز) • وبعض البروتينات السكرية تحتوى على الكثير من السكر بداخلها بالوزن

بالمقـــارنة بالبروتين ، وتأثير هذا السـكر على البروتين يعتبر تأثيرا حيويا • وتفترض النظرية الحالية ان السكريات الموجودة فى البروتينات السكرية ، تساعد على ربط البروتين بآخر (وهذه الخاصية تعتبر مهمة للآلية التى من خلالها تتعرف الخلايا على بعضها الآخر ، وعلى الطريقة التى ترتبط بها الفيروسات ، وتكتسب مزية الدخول الى الخلايا) •

من هذا المنطلق تهتم البيولوجيا السكرية بالطريقة التى تتفاعل بها السكريات المعقدة مع البروتينـــات السكرية ، الليبيدات الســكرية (الليبيدات المرتبط بها السكريات) وبعضها البعض • وفى النظم الحية ، فان الســكر فى صورتيـــه ، كسكريات بسيطة وككتل مـن السكريات المتبقية ، ترتبطان بالبروتينات فى مواقع معينة من الحمض الأمينى بواسطة انزيمـــات نقل الجلوكوز (فى عملية تسمى بـ Glycosylation) • وتستطيع الليبيدات السكرية أيضا ان ترتبط بالبروتينـــات بواسـطة انزيمـــات معينة (فى عملية تسمى بـ (glyplation ، وتنتج البروتينـات الليبيدية السكرية • هذه الكتل المعقدة تعتبر جزءا مهما للغشاء السطحى للخلايا ، ولذا فقد تكون الوسادات الجزيئية التى تستخدمها الفيروسات فى الهجـوم على الخلايا : ونتيجـة لذلك ، يهتم باحثو التقنيـة الحيوية بدراستها ، حيث يعتقد ان الدراسة ستقود الى اكتشاف عقاقير أفضـل مضـادة للفيروس ، وان تكون كعلامات للخلايا الشـــاذة مثل الخلايا السرطانية •

ويسمى تطبيق البيولوجيا الســكرية أحيـــانا بالتقنية الحيوية السكرية ، لكى تميز عن التقنية الحيوية ، ذلك النظام الذى يركز كثيرا على البروتينات والأحمـــاض النووية • وقد انشـــأت شركات مثــل Oxford Glycosystems و Glycomed لاســتغلال امكانـات البيولوجيـا السكرية • وتعتبر العقاقير ذات الأســاس الكربوهيدراتى هى الهدف الشهير • وبذلك تطور شركة oxford Glycosystems العقـــار المضـاد للايدز الذى أساسه كربوهيدرات (الذى يتفاعل عن طريق ايقاف حركة آلية فيروس نقص المناعة عن العمل عنـــدما يصيب الخلايا) ، وأنتجت شركة Glycomed عقارا موجهـــا لايقـــاف تأثير التصاق الجزيئيات المتسكرة المبطنة للخلايا اللمفية (ELAMs) • والاستخدامات الأخرى

لخبرة البيولوجيا السكرية ، يأتى فى استغلال ال glycosylation فى نظم التعديل ، وفى تحليل الكربوهيدراتات والبروتينات السكرية ٠

انظر أيضا : الالتصاق الخلوى للجزيئيات ص : ٢٢٥ ٠

الانزيمات المحللة للسكريات العديدة GLYCOSIDASES

مجموعة من الانزيمات التى تقوم بتحليل السكريات المعقدة (مثل النشا أو السكروز) الى سكريات بسيطة (الجلوكوز والفركتوز) ٠ ويتم انتاج حوالى ١٢٠٠٠ طن خلال العـــام من الجلوكوســـيدات الانزيمية ، يقتصر استخدامها غالبا على صناعة الغذاء ٠

ومن الانزيمات الجلوكوسيدية الرئيسية ، الاميلاسات (التى تقوم بتحليل النشا) ، وانزيم ايومر الجلوكوز (الذى يستخدم فى تحويل الجلوكوز الى فركتوز أكثر حلاوة) ٠ وتقوم الاميلاسات بتحليل السلاسل الطويلة لجزيئيات النشـــا والبوليمرات المشـــابهة الى قطع صغيرة ، التى تنتهى الى جلوكوز ٠ وتستخلص الاميلاســـات بصفة عامة من الشعير ، الفول ، البطاطس ، ومن العديد من الفطريات ٠

والانزيمات الأخرى التى تنتج من البكتيريا والفطر من أجل تحليل السكريات العدادية هى الايسواميلاســات والبليولانازات ٠ وتقوم هذه الانزيمـــات بتحليل الفروع الثـــانوية للنشـــا وتسمى أحيانا الانزيمـــات الهادمة للتفرع لهذا السبب ٠ وبما ان الجزيئيات التى تكون واحدة ، فان الخيوط غير المتفرعة من الوحدات ، لها شكل مختلف تماما عن الجزيئيات التى تتفرع مثل الشجرة ، والانزيمات الهادمة للتفرع ، تعتبر ذات قيمة لصناعة الغذاء فى تغيير خصائص الانسياب ، أو الاحساس بمذاق الطعام فى الفـــم ٠

والمجموعة الثالثة من هذه الانزيمات هى الانزيمات السليلليوزية ، التى تحلل السليلليوز حيث يعتبر السليلليوز من المواد العضوية الشهيرة فى العالم ، وباستخدامه كمادة خام ، يعنى وعيا اقتصاديا سليما ٠ بالرغم من انه من الصعب تحليله الى وحدات مستقلة من الجلوكوز ٠

عملية التجلكز ، هى اضافة جزيئيات السكر الى أشياء أخرى ، وتكون فى الغالب جزيئيات أخرى وعادة البروتينات ، والبروتينات المتجلكزة تسمى بالبروتينات الجلوكوزية • وتوجد معظم البروتينات على سطح الخلايا ، الفيروسات ، وفى دم الحيوانات تعتبر متجلكزة ، وبذلك يعتقد على الأرجح ان العقاقير الحيوية الجيدة ، يجب أن تكون مجلكزة • ولا تجلكز البكتيريا بروتيناتها (أو يحتمل أن تكون لها روابط سكرية بيبتيدية مختلفة تماما عن الحيوانات) ، وعلى ذلك فقد تم تطوير أساليب الهندسة الوراثية لخلايا الخميرة والخلايا سوية التنوى التى تقوم بالتجلكز • وفى الواقع انها لاتتجلكز دائما بالطريقة التى تقوم بها الخلايا البشرية • وليس من الواضح تماما فيما اذا كان العديد من البيبتيدات المنتجة من أجل العقاقير الحيوية ، ستكون بالفعل أكثر ثباتا أو أكثر فاعلية داخل الجسم اذا ماتجلكزت •

وتستطيع السكريات ان ترتبط بالبروتينات من خلال المجموعة الأميدية (مركب ناتج عن احلال مجموعة حمض عضوى محل ذرة هيدروجين فى جزيئى النشادر) الهليونين فى تسلسل بيبتيدى قصير (Asn-X-Ser/Thr) أو من خلال المجموعة النادرة من هدروكسيل السيرين والثريونين • هذا يعنى الى أية درجة يمكن جلكزة بروتين ، يمكن توقعه ليمتد من تسلسل حمضه الأمينى ، وبالتالى من تسلسل جينه • وفيما اذا كان لهذا تطبيق عملى ، فى مقابل كونه مغالطة منطقية للسكريات التى نقابلها فى البروتين الحقيقى ، وعلى أية حال فان هذا الموضوع لايزال مثارا للجدل •

عملية التسكر هذه ، تعتبر شكلا من أشكال التعديل الانتقالى المتأخر ؛ أى تعديل كيمياء البروتين بعد انتقال البروتين من ال ر ن أ • وتعتبر عملية الجلكزة البروتينية الأخرى كيميائية ، وتحدث عندما يوضع البروتين فى محاليل سكرية لفترة طويلة من الوقت ، ويسمى هذا أيضا بالتسكر (glycation) .

وتستطيع الجزيئيات الأخرى ان تتجلكز ، خصوصا الليبيدات السطحية • وهذه الليبتيدات السكرية تعتبر مهمة كبطاقة بيانية تسمح للجسم بالتعرف على خلاياه ، خصوصا الخلايا الموجودة بالدم • وعلى ذلك قد تعتبر مركبات وظيفية مهمة لليبتيدات ، تمكن صانع مسببات الدهنيات

بأن يحمل الجسم على الاعتقاد انها هي الخلايا • ويمكن للبروتينات أيضا ليبيدات مرتبطة ب (مكونة الليبيدات البروتينية) أو حتى ليبيدات سكرية • وتسبب النتائج استجابات مختلفة جدا من الجهاز المناعي عن البروتين غير المعدل : بالرغم من أن عمل مثل هـذه المشتقات المعقدة يعتبر أكثر صعوبة من صنع البروتينات السكرية البسيطة نسبيا •

وبالرغم من أن البروتينات لها أماكن محـددة تمـاما ، والتى يمكن للسكريات أن تتزاوج معهــا فيهــا ، وسـواء ازدوجت السكريات ، وأى السكريات التى تزدوج ، فان ذلك يعتمد على أشياء عديدة • ومن بين هؤلاء توجد الخلايا التى يصنع منها البروتين ، والحالة الايضية للخلايا • وعلى ذلك تأتى البروتينات فى أشكال متنوعة من الروابط الســكرية المختلفة على نفس السلسلة البولييبتيدية لهذه المتغيرات يطلق عليهــا الأشكال السكرية • وتستطيع احدى الخلايا أن تصنع خليطا من الأشكال السكرية المختلفة • والأشكال السكرية المختلفة لها خصائص استكشافية وظيفية مختلفة فى حالات عديدة ، ويراها الجهاز المناعى على انها مختلفة• الفيروسات على وجه الخصوص ، تأتى فى مجموعة مختلفة من الأشكال الســكرية ، وليست ككيان كيميــائى واحد : وعلى ذلك فان HIV (فيروس الايدز) ، له فروع من قبائل سكرية على سطحه تعتمد على الخلايا التى تنمو عليهــا ، وعلى نوع الســلالة الفيروسية التى تنمو بداخلهــا بالضبط • هذه التنوعات ترتبط بما لايدعو للشك بمضاد الأجسام المضادة لفيروس نقص المناعة بطريقة مختلفة ، وقد تؤثر على الجهاز المناعى للشخص الذى يحمل فيروس نقص المناعة الموجب بطريقة مختلفة •

انظر أيضا : التسكر ص : ٢٠٢ •

استخلاص الذهب واليورانيوم
GOLD AND URANIUM EXTRACTION

يتم تعدين الذهب واليورانيــوم ، بمقادير تجارية باستخدام طرق الترشيح الميكروبية • وبخلاف استخلاص المعادن الأخرى التى تستخدم البكتيريا ، فان الذهب واليورانيوم يتم استخلاصهما باستخدام البكتيريا بسبب القيمة المضافة العالية للمعادن وبعض الجوانب الخاصة للعناصر •

ويوجـد الذهب عادة ، كذهب معـدنى مختلطا مع المواد الأخرى • وبسحق المعادن يتحرر معدن الذهب ، والذى يمكن فصله فيزيائيـا ، عن طريق الغسيل • وبالرغم من ان المصادر الرئيسية للذهب هى المعدن الخام ، التى يكون فيها الذهب موزعا توزيعا دقيقـا ، فانه لا يمكن الحصول عليه بطرق السحق أو الطحن التقليـدية ، ويسمى بالخامات المقاومة للصهر • والعديد من مثل أنواع هذه الخامات وبواسطة كيمياء متنوعة يمكن الحصول على الذهب ، لكنه يكون غالبا مصحوبا بالكبريتيدات، وخاصة الأنواع البيراتية والبيرات الزرنيخية ، ويمكن ان يؤكسد عن طريق البكتيريا ، ولكى يتم تحرير المعدن ، يجب التخلص من الكبريتيد كيميائيا • وتقوم طرق الترشيح الحيوى بهضم خام الذهب المقاوم للانصهار فى جهاز التخمير الخزانى مع البكتير ، ويكون من النوع المؤكسد الحديدى لعضويات الكبريت ، الذى يقوم بأكسدة الكبريتيد الى كبريتات • ويعتبر هذا المركب عادة قابلا للذوبان ، وبذلك يتم استخلاص جزيئيات الذهب لكى تجمع ميكانيكيا • ويكتسب استخلاص الذهب باسـتخدام عمليات التصنيع البيولوجى التأييد بسبب البدائل ـ ان أكسدة الكبريت الى ثانى أكسيد الكبريت ، أو امتصاص الذهب من المعدن باستخدام السيانيد ـ تعتبر على نحو متزايد غير مقبولة بيئيا •

ويتبع تعدين اليورانيوم أكثر خطوط الترشيح الحيوى التقليدية ، بواسطة الخامات التى تكون محتوية على قيم منخفضة من اليورانيوم ، الذى يتم تحصينه مع بكتير مؤكسد لاطلاق المعـدن • وتتم أكسدة اليورانيوم رباعى التكافؤ غير القـابل للذوبان ، بواسطة الأيونات الحديدية (التى تولدها البكتيريا) أو مباشرة عن طريق البكتيريا نفسـها الى ذرات من اليورانيوم قابلة للذوبان (VI) • هذه الايونات يمكن اسـتعادتها بعد ذلك من الخليط الجارى من كومة غنية بالخام •

انظر أيضا الترشيح ص : ٢٥٠ •

الأمـن GRAS

يرمز هـذا المصطلح الى كل ما يمكن اعتبـاره بصفة عامة آمنا ، ويعتبر سمة مهمة لقبـول منتجـات التقنيـة الحيوية فى الدول الغربية وخصوصا الولايات المتحدة •

وبالنسبة للمنتجات الميكروبية المهندسة وراثيا ، فان الموافقة التنظيمية للتداول العام للمنتج تعتبر أكثر سهولة اذا كان المنتج قد تم صنعه من كائن عضوى يقع تحت التصنيف **GRAS** ، حيث يعتبر المجهول الوحيد فى هذه الحالة هو المنتج الجديد ، وليس الكائن العضوى أيضا • بالنسبة للمواد المعزولة ، التى تم قبولها كآمنة فى أحد التطبيقات (المادة الغذائية على سبيل المثال) ، فانها تساعد كثيرا فى الحصول على الموافقة لتطبيق آخر (مثل مستحضرات التجميل) • ان الاستثناء الوحيد يكون عادة فى أى التطبيقات العقاقيرية ، فان كل منتج جديد ، حتى لو اعتقد أنه متطابق كيميائيا لمنتج سابق ، لكنه صنع بطريقة أخرى جديدة ، فانه يجب ان تطبق عليه مجموعة كاملة من التجارب الاكلينيكية والسمومية قبل ان يسمح له بالتداول •

عوامل النمو GROWTH FACTORS

عوامل النمو هى مواد (بروتينية ثابتة ظاهريا فى الثدييات) ، تحفز على عملية النمو • وتعتبر هذه المواد على درجة كبيرة من الأهمية ، كعقاقير فعالة) عقاقير حيوية (، لأنها تستخدم فى المساعدة على شفاء الجروح ، أو حتى الحث على اعادة بناء الأنسجة • ولا تقتصر عوامل النمو على تحفيز انقسام الخلية ، وانما يمتد نشاطها الى تمييز الخلايا وفى بعض الحالات تقوم باختبار أى الخلايا التى تنقسم وتلك التى تتميز وذلك فى خليط آهل بالخلايا •

ومن عوامل النمو التى تم دراستها :

★ عامل النمو البشرى -egf-(epidermal growth factor)

وهذا العامل يقوم بتحفيز عدد متنوع من الخلايا فى البشرة العليا على الانقسام والتميز • وله القدرة على مساعدة الجروح على الالتئام •

★ عامل تكوين كرات الدم الحمراء -epo-(erythropotien)

ويقوم هذا العامل بتحفيز الخلايا التى تكون مسئولة عن تكون الخلايا الحمراء بالدم ، وعلى هذا الأساس تستخدم لزيادة عدد الخلايا الحمراء فى الدم ، والتى تكون ذات فائدة كبيرة لمرضى ابيضاض الدم (leukaemia) أو مرض الديلزة الكلوية ، وقد أشيع استخدامها

بين عدائى الماراثون ، لزيادة قدرة دمائهم على استيعاب نسبة كبيرة من الأكسجين ، وهذا الاستخدام تسبب فى حدل كبير بخصوص اختراع هذا البروتين ٠

★ عامل نمو الخلية الليفية (Fibroblast Factor) ٠ وهذا العامل يقوم بتحفيز نمو الخلايا المشتركة بين النسيج الضامى (connective tissue) والغشـــاء القاعدى (basmement membrance) والذى يرتبط به العديد من الخلايا ٠ وقد اقترح أن يكون هذا العامل محفزا على شفاء الحروق ، القروح والتئام العظام ٠

★ عامل نمو الخلايا المكونة للهيموجلوبين (Haemopoietic cell growth factor) ٠ ويقـــوم هذا العـــامل بالتحفيز على انتـــاج العديد من الخلايا المكونة للهيموجلوبين ، أى انها تلك الخلايا التى تصنع فى نخاع العظام وتفيض الى مجرى الدم ٠

★عامل العصب الغذائى (انظر موضوع Neurotropins factor) .

★ عامل النمو المشتق من الصفيحة (HCGF) ويقوم هذا العامل بتحفيز النسيج الضامى على النمو ، ويصاحبه شفاء الجروح ٠

★ عامل الخلية الجذعى (Stem cell factor) : وهو ذلك البروتين الذى يحفز الخلايا الجذعية التى يصنع منها جميع خلايا الدم ٠ وتستقر الخلايا الجذعية فى نخاع العظام ٠ (والعديد من الأنسجة لها خلاياها الجذعية الخاصة بها بالفعل : وهذه الخلايا الخاصة بالدم ـ هى الخلايا الجذعية المكونة لكرات الدم) ٠

H

HAIRY ROOT CULTURE مـــزارع الجـــذور

هذا هو نوع جديد تمـاما من الاستنبات لأحـــد النباتات ، والذى يتكون من جذور كثيرة التفرع لنبات · وتعقم (الجزء المنقول عادة يكون اما ورقة أو جزءا من ورقة) قطعة من نسيج النبات لازالة البكتيريا العالقة بالسطح ، ثم تعالج بمستنبت من بكتيريا A. rhizogenes · ومثل قرينـــه A-tumefacine يقـــوم مولـــد بنقل جزء من بلازميـــده ال د ن أ الى خلايا النبات المصاب · وهذا يسبب تغيرات فى عملية الايض النباتى ، وتشمل التغيرات فى المستويات الهرمونية · وهذا يسبب بالتالى فى الجزء المنقول أن ينمو بجـــذور عالية متفرعة من موقع الاصـــابة ، وتتفـرع الجذور بطريقة أكثر كثافة عن النظام الجذرى العادى لهذا النبات ، ويغطى أيضا بكتلة من الجذور الشعرية الرقيقة ، ومن ثم جاءت تسمية النظام ·

ان المستنبتات الجـــذرية الكثيفة الشـــعر لا تتطلب هـرمونات أو فيتامينات لكى تنمو ، على عكس الأنسجة المستنبتة النقولة أو المستنبتات الخلوية لخلايا النبات ، ولذا فانها تستطيع أن تنمو فى وسط بسيط من الأملاح والسكريات · وهذه المستنبتات الجذرية تعتبر ثابتة وراثيا أيضا ، ومرة أخرى على عكس الأنسجة المنقولة أو مستنبتات الخلية ، وبذلك يمكن استنباتها بكميات كبيرة ، دون ان يتغير المستنبت بالرغم من ذلك ، فان من أهم سماتها الواضحة ، هى أنها تنتج تغيرات احيـائية ثانوية ، فى مستويات مشابهة لتلك المستويات التى تتم فى النبات الأصلى ·· وعلى ذلك يمكن استخدامها كنباتات بديلة ، لعمل مثل هذه المركبات مثل نكهة الطعام أو رائحته · وتعتبر فى حد ذاتهـــا هدفا للأبحاث والاهتمامات ، بالرغم من أنه لم يتم أى انتاج منها بعد ·

وقد تمت زراعة المستنبتات الجذرية الشعرية فى العديد من معامل أجهزة التخمير الكبيرة بالاضافة الى الزراعات الارشادية · انها تبدو ككتلة من الأنسجة عندما تنمو ككتلة غير مقلقلة : ويمكن ان تنمو فى مفاعل

جزان مقلقل ، لكنها تكون أكثر عرضة للكسر بفعل آلية التقليب • ومع أنه بسبب أن نموها أيضا يعتبر أكثر بطئا من البكتيريا ، ولا نحتاج تقريبا الى نسبة عالية من الاكسجين ، فان التقليب لايعتبر ضروريا للحصول على مستنبت ناجح •

الحصـــاد HARVESTING

يقصد بالحصاد كمصطلح فى التقنية الحيوية عادة ، جمع الخلايا أو الكائنات العضوية من نظام نمو • واذا كانت الخلايا أو الكائنـــات العضوية على نطاق كبير جدا (السالمون المرقط على سبيل المثال) ، فان ذلك لا يعتبر من الأمور الصعبة بالرغم من أن أغلب التقنية الحيوية تستخدم الكائنات العضوية وحيدة الخلية مثل البكتيريا أو الخميرة ، والتى يستلزم جمعها بنشاط • ومن بين الطرق التى تقوم بهذا الآتى :

الطرد المركزى : وبالرغم من أنه عملية مكلفة ، الا أنهـــا طريقة مضمونة لجمع حتى الجزيئيات الصغيرة • ويمكن اســـتخدامها لمقادير صغيرة لتنقية الفيروسات ، وأى شىء كبير كالبكتير ، يمكن التعامل معه فى سهولة تامة •

الترشيح : وتوجد هنـــاك سلسلة من نظم الترشيح وتعتبر هذه الطريقة هى الأرخص والأكثر فاعلية ، لكنها عادة لها ســعة محدودة • وسبب ذلك هو أن المرشح يستلزم أن يكون مليئـــا بالثقوب ، التى تكون ذات قطر أصغر من الخلايا التى ترغب فى جمعها ، وعلى ذلك فبعد فترة تملأ الخلايا جميع الثقوب ، ويتلوث المرشح وتقف عملية الترشيح • وفى هذه الحالة ، يمكن استخدام طريقة الترشيح ذات الانسياب المستعرض كحل بديل •

الندف : وهى من الطرق الشائعة الاستخدام ، فعند اضافة كاشف الى خليط التفاعل أو بتغيير الظروف ، فانك تستطيع جعل الخلايا تلتصق ببعضها فيما يشبه الندف • وتعتبر هذه الطريقة العملية الوحيدة غالبا للتخلص من الخلايا من المخمرات الكبيرة ، وخصوصا عند التخلص من الخميرة من مراقد تخمير البيرة عند انتهاء عملية التخمير •

انظر أيضا « الترشيح ذو التدفق المستعرض » ص : ١٢٦ •

من أحد الأهداف البدائية للهندسة الوراثية المستخدمة فى النباتات، هى جعل تلك النباتات أكثر مقاومة لمبيدات الأعشاب الشائعة • اذا رشت طائفة كبيرة من هذه المبيدات العشبية على حقـل مزروع بهذه المحاصيل المقاومة ، حينئذ تفنى جميع النباتات عدا هذا المحصول ، وبذلك تتوفر طريقة فعالة للتحكم فى العشب دون تطوير طرق معينـــة لكل نوع من الأعشـــاب •

ويجب أن تصمم آلية المقاومة لكى تتلاءم مع هذا المبيد لاعشبى ــ ونتيجة لذلك ، عملت شركات مختلفة على هندسة مقاومة مبيدها العشبى الخاص بها • ويوجد هناك مدخلان : تغير الانزيم الذى يهاجمه المبيـد عادة ، بحيث لايصبح هدفا لهذا المركب الكيماوى ، أو باضافة نظام لنزع سمية المبيد العشبى فى النبات •

ويوجد هناك اهتمام فعلى لدى بعض الجماعات حول انتشار استخدام هذه التقنية ، التى تعطى بصفة أساسية المملكة النباتية القدرة على تجنب معظم المبيدات العشبية المؤثرة على الانسان وسيؤدى هذا الاهتمام الى زيادة استخدام المبيدات العشبية ، فى الوقت الذى تنادى فيه جميع الأطراف ، بأن يقتصر استخدام المبيدات العشبية الى أقل حد ممكن ، وهناك احتمال بأن النباتات المقاومة سوف تهرب وتتحول الى أعشـــاب أو حتى تنقل جيناتها المقاومة الى أنواع أخرى من الأعشاب ، ومجموعات المبيدات العشبية التى تمت دراستها بواسطة علماء التقنية الحيوية حتى الآن هى :

Glyphosate جلايفوسات • وتقوم شركة موساتو بتسويقه ، ويتم استخدامه كطراد ، وهو المبيد العشبى الأكثر انتشـــارا ، الذى يستخدم فى ايقاف تركيبات الأحماض الامينية • والنبـــاتات المقـاومة للجلايفوسات ، قد تم تخليقها عن طريق اعطائها انزيمات مقاومة جديدة ، وعن طريق اختيار الخلايا المقاومة وكلونتها الى نباتات كاملة •

وتقوم شركة مونساتو بتطوير مقاوم جلايفوساتى لنبات القطن ، ومن المتوقع أن تكون جاهزة للاستخدام الزراعى فى منتصف التسعينات •

فوسفينوســيركين (PPT) وقامت بانتـــاجه شركة هوكست ، وهـذا المبيد يعمل على تخليق الأحماض الأمينية • وتم تخليق الحلفـــاء المقاومة بواسطة عزل خلايا الحلفاء المقاومة للمبيد العشبى ، وكلونت كل

النباتات منها • وهندسة النظم الوراثية النباتية أيضا التبغ والبطاطس لمقاومة الفوفسفينوثيكرين •

يوريا السلفونيل : وهذه المادة تقوم بمنع تخليق الأحماض الأمينية • والجينات المتغيرة احيائيا من البكتيريا أ • كولاى تم وضعها فى النباتات لكى تكسبها المقاومة •

ثانى ورابع حمض الديكلوروفينوكسياستيك : وهو مركب يقوم بتقليد الهرمونات النباتية ، وبذلك بشل حركة نموها • وقد تم وضع الجينات البكتيرية التى تقوم بتحطيمه فى الخلايا النباتية •

تريازين (اترازين ، بروموكسينيل) وهذه المركبات تعطل عملية التمثيل الضوئى بواسطة الارتباط ببروتين $Q\beta$ بروتين) فى اليخضور• والتغيرات الاحيائية الطبيعية التى تعتبر مقاومة نلتريازين لها $Q\beta$ متغير : وعلى ذلك يمكن عمل النبات المقاوم بوضع $Q\beta$ فى المحصول النباتى • وجعل هذا المنتج المتغير الجينى فى اليخضور ، يعتبر مشكلة كبيرة • وتعمل شركة سيبا جايجى فى مسار بديل • اذ تقوم بوضع الانزيمات التى تقلل من سـمية الانرازين فى العديد من المحاصيل النباتية : لأن الانزيمات منزوعة السمية تعمل فى السيتوبلازم ، وقد يكون هذا من أبسط الطرق للمهندس الوراثى •

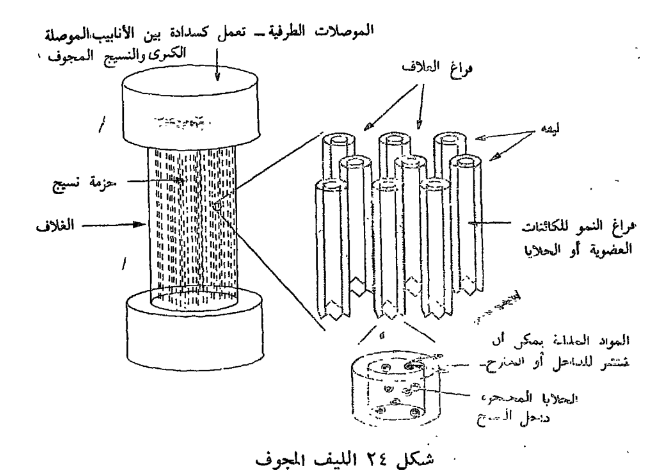
الليف المجـــوف HOLLOW FIBRE

الألياف المجوفة ، هى من مادة مسامية • والأنابيب صغيرة جـدا ، ويبلغ قطرها الداخلى جزءا من المليمتر ، وعلى ذلك تعتبر نسـبة المساحة السطحية الى الحجم كبيرة جـدا • وهذه الخاصـية لهـا نـوعان من الاستخدامات :

أولا ، انه يمكن استخدام الألياف المجوفة كمرشحات • لأن لهـا مساحة سطحية كبيرة ، وتحتـاج الى وقت طويل قبل أن تنسـد عن المرشحات العادية ، والمرشحات المستخدمة آلات الكلى الصناعية ، تكون فى الغالب حزما من الليف المجوف •

انظر الرسم ص : ٢١٥ •

والاستخدام الثانى يتمثل فى استخدامها فى المفاعل الحيوى ذى الليف المجوف • وهو من المفاعلات الحيوية الشائعة الاستخدام ، التى توضع فيه الخلايا داخل ألياف مسامية مجوفة ، ويدور وسط المستنبت دورته خارج المفاعل • والألياف لها من المسام الواسعة ما يكفى لدخول المادة المغذية



شكل ٢٤ الليف المجوف

وخروج المنتج للخارج ، لكنها لاتسمح بخروج الخلايا للخارج · وتوجد الألياف داخل هيكل المفاعل : والمسافة البينية بين الهيكل والألياف تسمى بفراغ الهيكل ·

وتنمتع المفاعلات الحيوية ذات الألياف المجوفة باستخدام عـام فى العديد من التطبيقات · حيث تعتبر هذه المفاعلات على قدرة عاليـــة مـــن الفاعلية فى الاحتفاظ بالخلايا الثديية (خلايا الثدييات) فى المستنبت لما لها من مساحة سطحية كبيرة تسمح بنمو الخلايا دون الحاجة الى مفاعل كبير ليحتويهم ، ولأن المادة المغذية التى تصل الى الخلايا تظـل طازجة : وتعتبر الخلايا الثديية أكثر حساسية للتغيرات فى الوسط الذى تنمو فيه · ويوفر المفاعل طريقة سهلة لازالة المنتج الذى تنتجه الخلايا : وهذا يعنى أن المفاعلات الليفية المجوفة ، كانت عظيمة الفائدة خصوصا فى صنع كميات كبيرة من الأجسام المضادة أحادية التكاثر ·

وتعتبر مفاعلات الألياف المجوفة أقل استخداما حيث تضطر الخلايا الى أن تنمو بنفسها لأنه فى هذه الحالة يصبح من الصعب الوصول داخل الألياف للتخلص من الخلايا الزائدة ، ومن الصعب التحكم فى كمية الخلايا الموجودة داخل الألياف · وهذا يعنى ان المفاعلات الليفية المجوفة لها فائدة محدودة بالنسبة الى المزرعات البكتيرية ·

HOMOLOGOUS RECOMBINATION التمشيج المثلى

التمشيج المثلى ، هو عملية بيولوجية ، والتى عن طريقها تصل خلية حية ، قطعتين متشابهتين من الـ د ن أ ببعضهما ، وتعتبر هـذه العملية جزئية من العملية الوراثية العامة للتمشيج ، والتى من خلالها يتم وصل قطعتين من الـ د ن أ داخل خلية حية • ويحدث التمشيج فى جميع الكائنات الحية : وعلى هذا أخذت تقنية الـ د ن أ المعالج اسمها بسبب تقنية وصل الجين مع عمليات التمشيج الطبيعية •

التمشيج المثلى ، هو عملية تمشيج بين قطعتين من الـ د ن أ اللتين تعتبران متطابقتين تقريبا ـ أى أنهما « مثليان » • وتتم هذه العملية فى سلاسة تامة عن التمشيج الذى يتم بين الـ د ن أ ، الذى يعتبر مختلفا تماما • وتعتبر هذه العملية منطبقة على وجه الخصوص على الخميرة والبكتيريا •

والتمشيج المثلى يعتبر عملية غاية فى الصعوبة لحدوثها بين الكائنات العضوية العليا مثل النباتات والحيوانات • وتستخدم كآلية لضمان أن الجين المستنبت الذى يرغب الباحث فى وضـــعه داخل كروموســومات الخلية ، قد أدخل فى هذه الكروموسومات عند نقطة معينة (أى أنه ، عند النقطة التى يكون فيها د ن أ الخلية متشابها مع د ن أ المستنبت) • ولهذا السبب ، يسمى التمشيج المثلى أحيانا (بتوجيه الجين) • ويستخدم التمشيج المثلى فى التقنية الحيوية فى ثلاثة مجالات :

فى توليد طافرات جديدة من العديد من الكائنـات العضوية ، لكن التمشيج المثلى للخميرة على وجه الخصوص ، يعتبر طريقـة لتوجيـه قطعة معينـــة من الـ د ن أ • قطعـــة من د ن أ الخميرة توصـــل ببلازميـــد (plasmid) ويتم وصـــل الاثنين ببعضهما ، ولما كان البلازميد قطعة واحدة فقط ، فان هذا يعنى أن كل القطع الأخرى للـ د ن أ يتم وصلها أيضا فى د ن أ الخميرة • ويمكن استخدام هذا فى وصل بلازميد بكروموسومات الخميرة ، أو عندما يكون د ن أ الخميرة من جين معروف ، بأنه يمزق هذا الجين عن طريق وضع قطعة كبيرة من الـ د ن أ من البلازميد فى وسطه •

والدور الثانى يأتى فى استغلال البلازميدات الكبيرة مثل بلازميد TI لبكتير التورم الزراعى ، والذى يعتبر من الكبر بحيث لا يتغير باستخدام تقنيـات الـ د ن أ المعـــالج • اذ يمكن وصـــل الجينات بداخلها بنفس الطريقة تماما التى توصل بها داخل كرموسوم الخميرة •

ويأتى التطبيق الثالث فى عمل حيوانات عابرة للجين (ويحتمل ان تكون فى العلاج الجينى) ٠ وفى هذه المرة أيضا يستخدم التمشيج المثلى فى حمل جين غريب الى كروموسوم الخلية ٠ ويحتمل أن يكون السبب فى هذا العمل ، هو لتجنب تمزيق أية جينات فى الخلية المستهدفة ، وللتأكد من أن الجين الغريب وصل الى البيئة الكروموسومية المناسبة ٠ وال د ن أ الذى يحيط بالجينات الموجودة فى الخلايا الثديية (والأنواع الأخرى العديدة من الخلايا) ، يؤثر فى الطريقة التى ستعدل بها الجينات ٠ وعلى ذلك ، فانه من المهم توجيه أى جين غريب الى المكان المناسب داخل كروموسومات الخلية العائلة ، بحيث يعمل الجين بطريقة صحيحة ، ومن الضرورى ان الجين لايتم توجيهه الى موقع ، حيث سيؤدى الى تدمير وظائف الجينات الأخرى ٠ وتقدم عملية التمشيج المثلية السبيل للقيام بهذا ، ومن ثم يكون عمل انتاج الحيوانات العابرة للجين أكثر اعتمادية ٠ وهى توفر أيضا امكانية العلاج الجينى المفيد للانسان ، حيث يعتبر أحد المشاكل الرئيسية المتعلقة بمفهوم العلاج الجينى فى الوقت الحالى ، هو التهديد القائم على الجين « العلاجى » الداخل فى خلايا المريض ، سوف يحدث نفس الأضرار التى يسببها المرض الأصلى ٠

انظر الرسم رقم : ٢٥ ٠

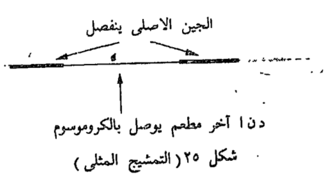
خيوط د ن ا

نفس الجين فى جزئ د ن ا مطعم

الجين بداخل الكروموسوم

الأنزيمات بداخل الخلية تربط د ن ا بنفس تسلسل القاعدة

جزيئات د ن ا مطعمة عند هذه النقطة داخل خلية حية



شكل ٢٥ (التمشيج المثلى)

كان هرمون النمو البشرى hGH واحـــدا من البروتينات الأولى التى صنعت عن طريق الهندسة الوراثية ، وحصلت على الموافقة للاستخدام كعقار : وقد باعت شركة جينتك ما قيمته ١٥٠ مليون دولار أمريكى من هذا العقار فى عام ١٩٩٠ • ويتم انتاج هرمونات النمو للحيوانات الثديية بطريقـة طبيعيـــة ، عن طـريق الغـــدة النخامية (pituitary gland) فى الحيوانات اليافعة قبل وبعد فترة المراهقة ، وتقوم هذه الهرمونات بزيادة معدل النمو وتحفيز الجسم على زيادة الكتلة العضلية • وبعد الوصول الى سن الثلاثين يتوقف انتاج النمو الهرمونى : والحقن بعـد هذه السن يجعل العضل يشتد بعضه الى بعضه ، ويؤدى الى تناقص الدهون •

ويستخدم هرمون النمو البشرى طبيا فى أمراض الأطفال النادرة ، حيث لايستطيع الجسم انتاج هرمون نموه الخاص به • ويمكن استخدامه أيضا فى علاج العديد من الأمراض ، حيث يكون قصر القامة الحاد جزءا من المرض ، بالرغم من انه ليس بسبب النقص فى الهرمون مثل مجموعة أعراض الشذوذ الكروموسومى المتحول
(Chromosomal abnormality Turner's syndrome).

وتقترح الأبحاث الحـــديثة ان (hGH) ، ينقص أو حتى يعكس النقص فى الكتلة العضلية ، التى تحدث مع تقدم السن ، ويقوم أيضا بتحســين مرونة البشرة ونشـــاط العضلة • وعلى ذلك يمكن استخدامه كعقار مضـــاد للشيخوخة ، وقد كان ذلك باعثـــا على الاهتمام الفعلى ، وخصوصا للمتعاملين القدامى مع البنوك ، لكنه يعتبر من الصعب اثباته ، وحتى لو أدى فقط الى تقليل تأثير الشيخوخة ، بالرغم من عـــدم اطالة فترة الحياة ، فانه يعتبر لايزال جذابا جدا : وفى مقابل هذا ، يجب ان توضع التقنية المحتملة بأن العقار سيكون له بعض التأثيرات الجانبية : سواء أنهم سيكونون عاديين أو أن خطر التهديد بالحياة سيظل قائما • ويوجد هناك جدل دائر حول كيفية اجراء تجارب اختبار فاعلية العقار كمضاد للشيخوخة : وان لم تحدد الشيخوخة كمرض ، فانه لا يوجد سبيل لعقار قوى ، لأن يختبر من أجل علاج هذا المرض • واذا اعتبر مرضا ، فان على العقـــار أن يبرهن أن له بعض التـــأثير على هـــذا المرض ، والذى قديستمر اثباته لسنوات عديدة •

ومن المجالات ذات العلاقة بهذا الموضوع ، فان عقار هرمون النمو البشرى يمكن استخدامه كعامل مضاد للهدم لمرض مثل الايدز ·

والمجال الثالث لاستخدام hHG يعتبر غير قانونى تماما ، لكنه قد يستمر على أية حال · وهو اساءة استخدام هذا العقار فى الرياضة ·

انظر أيضا الرياضات والتقنية الحيوية ص : ٣٦٤ ·

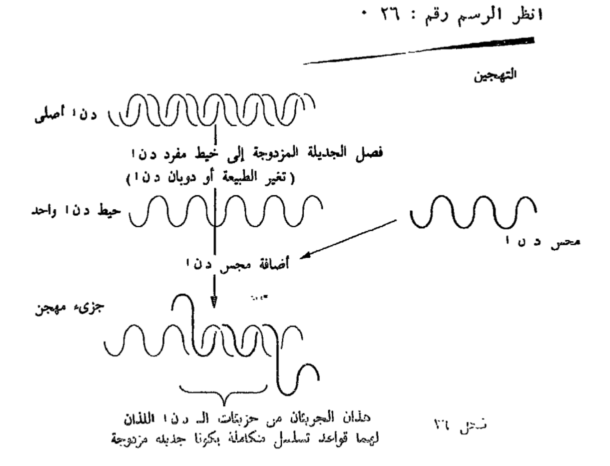
التهجين HYBRIDIZATION

ان التهجين له معان عديدة فى مجالى التقنية الحيوية والبيولوجيا الجزيئية ·

تهجين ال د ن أ · وهو تكوين اللولب المزدوج لد د ن أ من جديلتين من د ن أ · وتتجمع الجديلتان المنفصلتان من ال د ن أ لتكونا جديلة مزدوجة اذا كانت قواعدهما متتامة، بحيث انه أينما وجد A (ادنين) فى احدى الجدائل، فانه يوجد T (ثاميدين) فى الجديلة الأخرى ، وكلما وجدت G (جوانين) فى احدى الجدائل ، فانه يوجد C (سايتوسين) فى الجديلة الأخرى · (وفى الواقع فانه توجد درجة طفيفة من المرونة فى هذا الموضوع ، التى تعتمد على مقدار طول جدائل ال د ن أ ، فانه لحوالى ١٠ ٪ من القواعد الخاطئة أو غير المتوافقة قد تصل اليه نسبة التفاوت) · ويستخدم تجهين ال د ن أ كطريقة لاستخدام احدى قطع ال د ن أ (المجس) لاكتشاف فيما اذا كانت هناك قطعة متتامة من ال د ن أ موجودة فى خليط من أنواع ال د ن أ وتستخدم فى تقنيات النشف gene PCR (BLOT) DNA fingerprinting library screening ، وسلسلة أخرى من التقنيات ·

التهجين الجزيئى : وهى طريقة لتشكيل جزىء جديد له نفس الأجزاء الوظيفية الموجودة فى جزيئين مختلفين · وذلك يستتبع أن يحتوى على مجموعة من الخصائص الموجودة فى الجزيئين الأصليين · ومن الأمثلة على هذا الاستخدام هى الأجسام المضادة الجديدة التى يمكن صنعها بواسطة جمع الانزيمات التى تصنع جسمين مضادين قديمين فى خلية واحدة ، وعمل بروتينات اندماجية بواسطة وصل وظيفة صفتين ساندتين من البروتينات الأخرى ببعضهما ·

انظر الرسم رقم : ٢٦ ٠



شكل ٢٦

التهجـين الخـلوى : ويعتبر هذا بصفة أساسية مصطلحا آخـر لاندماج الخلية ٠

تهجين الأنواع : وهو تكوين هجين بين نوعين ٠ تهجين بين أنواع قريبة (التهجين ذو الصفات المتبادلة) ، يحدث بطريقة طبيعية فى الحياة٠ حيث يمكن تكوينه بين أنواع وثيقة الصلة ببعضها بواسطة برامج تربية بسيطة : بالرغم من أن العديد من الأنواع ليس لديها الاستعداد للتهجين ، وبخلاف الأنواع القليلة ذات الصلة الوثيقة ببعضها مثل الحمار والحصان، فان الحيوانات نادرا ما تقوم بالتهجين بهذا الاسلوب ٠ وتشتمل الطرق البديلة على عمل الكميرة ، الخلية الاندماجية (ويقتصر هذا التهجين على النبات ــ لكنه يعتبر نادر الحدوث فى الحيوانات) لانتاج أنواع جديدة لكل الجينـات الموجودة فى الأنواع الأصلية ، أو باستخدام البلازميدات البكتيرية لنقل الجينات بين الأنواع البكتيرية ٠

انظر أيضا اندماج الخلية ص : ٩٩ ، الكمير ص : ١٠٧ ، البروتين الاندماجى ص : ١٨٠ ٠

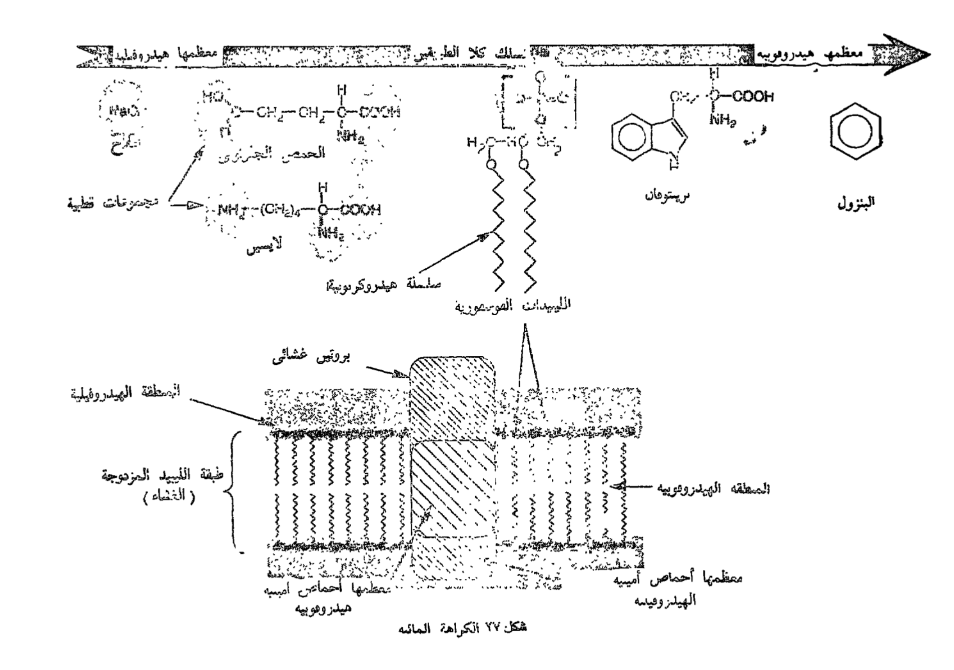
الجزىء الطارد للماء (hydrophiobic molecule) ، هو ذلك الجزىء الذى تكون قابلية ذوبانه فى الماء ضعيفة جدا ، لكنه يتحلل على نحو تام فى مذيب مثل البيوتانول أو التولوين • انها جزيئيات لا قطبية ، وهى بصفة أساسية متعادلة كهربيا • والجزىء المقابل له هو الجزىء المحب للماء (hydrophilic molecule) الذى يتحلل فى الماء بصورة كاملة أو فى مذيب مثل DMSO (سلفا أوكسيد الديميثيل) ، لكنه عديم الذوبان على الاطلاق فى التولوين أو الكحوليات طويلة السلسلة • هذه الجزيئيات تكون لها عادة مجموعات مشحونة جزئيا على أسطحها ، وتكون غالبا أيونات عندما تتحلل فى الماء • ان معظم الجزيئيات العضوية تنتمى الى حد ما الى الطائفة المحبة للماء ، والاستثناء الوحيد لهذه الجزيئيات هى الدهون (الترايجلسريدات) ، والتى تعتبر غير قابلة للاذابة فى الماء ، ومن هنا سميت الجزيئيات غير المحبة للماء «بمحبات الدهون» (Lipophilic) •

عندما يتاح لهذه الجزيئيات اختيار بيئتها ــ أى يكون هناك خليط من الماء والزيت لتتحلل فيهما ، فان الجزيئيات الصادرة للماء ستفضل البيئة الصادة للماء (فى هذه الحالة الزيت) ، بينما تختار الجزيئيات المحبة للماء (البيئة المائية) •

الا أنه توجد هناك درجات من الصدود المائى والقابلية للماء • وهكذا ، فمن بين الأحماض الامينية ، هناك حمض الجليوماتيك والليسين اللذان يعتبران شرهين للماء ، لأنهما يكونان أيونات بسهولة ولديهما قابلية الذوبان فى الماء ، بينما يوجد الترايبتوفان الذى له سلسلة جانبية غير مشحونة ، ويعتبر بطبيعته غير قابل للذوبان فى الماء • هذه الاختلافات فى عدم القابلية للاذابة فى الماء ، يمكن استخدامها فى فصل الجزيئيات • ويستغل الفصل الكروماتوجرافى للمواد غير القابلة للاذابة هذه الظاهرة : اذ يمرر خليط من الجزيئيات فوق مادة صلبة التى تكون ذات طبيعة غير قابلة للذوبان فى الماء • وتلتصق الجزيئيات غير القابلة للاذابة فى الماء بهذه المادة بشدة ، وبذلك لن تتخلل المادة الصلبة بنفس السرعة التى تنساب بها الجزيئيات المحبة للماء •

وهناك العديد من الجزيئيات العضوية التى لها أجزاء متميزة تماما من القطع القابلة وغير القابلة للذوبان فى الماء ، وتسمى هذه الجزيئيات ذات المسارين (Amphipathic) . واذا كانت منطقتـــا الجزىء فى وجهتين متقابلتين ، فان النتيجة حينئذ مادة نشطة سطحيا : فانها ستميل الى التجمع عند الوصلة بين المذيب المائى واللامائى . وتعتبر الدهنيات الفوسفورية من هذا النوع ، وترتب أغشية الدهنى الفوسفورى ، بحيث تكون أطراف (tails) الدهنيات الفوسـفورية طبقة من السائل غير القابل للاذابة (hydrophobic) الذى يذيب مواد كيميـــائية مختلفة تمـــاما عن الوجه المائى المحيط به . والبروتينات أيضا لها خليط ثابت تقريبا من الأحماض الأمينية المحبة والصادة للماء ، ويطوى البروتين بحيث ان معظم الأحماض الأمينية المحبة للماء تكون معرضة للمحلول المائى الذى تذوب فيه ، ومعظم الأحماض الأمينية غير القابلة للاذابة فى الماء تنزوى بعيدا داخل البروتين . وهكذا يصبح توزيع الجزيئيات القابلة وغير القابلة للذوبان فى الماء على طول البروتين (والتى تسمى أحيانا بالخطط الصادية المائية) ، يمكن أن تكون كمفتاح اللغز ، حسب الطريقة التى ينطوى بها البروتين ، وعلى وجه الخصوص فان البروتينات ذات النطـــاق الكبير من الأحماض الأمينية غير القابلة للاذابة فى وســط تسلسلها تعتبر مصحوبة غالبـــا بأغشية ، وتكون فيها الأحماض الأمينية غير القابلة للاذابة مغمورة فى طبقة غير قابلة للاذابة فى وسط الطبقة الدهنية .

انظر الرسم رقم : ٢٧ .



شكل ٢٧ الكراهة المائيه

I

جزيئات الالتصاق الضمنخلوية ICAM

جزيئيـــات الالتصـــاق الضمنخلوية (Intracellular Adhesion Molecules) ، وتســـمى أيضـــا بجزيئيات الالتصـــاق الخلوية • هذه الجزيئيات توجد فى سلسلة كبيرة من الخلايا البشرية ، وتعتبر جزءا من الآلية المستخدمة بواسطة الخـــلايا للتعرف على بعضها البعض • انهـــا البروتينات السكرية ، وتستطيع بقايا السكر أن تكون عصيبة فى وظائفها: وعلى سبيل المثـــال ، فان الفرق بين بعض مجموعات الدم ، هى نتيجـــة التنوع ، فى البقايا السكرية ، فى بعض جزيئيات (ICAM) •

وجزيئيات الالتصـــاق الخلوية ، تعتبر مهمة بالنسبة الى شركات التقنية الحيوية ، لأنها هى تلك الجزيئيات التى تحدث من خلالها الاستجابة الالتهابية • وعلى ذلك فان اصبعك تتورم ، عندما تلسعها نحلة ، ان هذا بسبب ترشيح الأنسجة التى فى اصبعك مع الخلايا البيضاء ، التى تتفاعل مع الخلايا التى من حولها من خلال النظام الاشـــارى لمجموعة الالتصاق الخلوية • ومن ثم فانه يوجد عمل أساسى ، فى استنساخ البروتينات ، واستخدامها كأهداف لها ، أو كقواعـــد للأدوية ، لتعـــديل الاستجابة الالتهابية •

والجزيئيـــات القريبة هى جزيئيـــات الالتصاق للخلايا اللمفيـــة (ELAMs) • وهى تلك البروتينات الموجودة على أسطح الخلايا اللمفية ، والخلايا البطانية (الخلايا المسطحة التى تبطن جدار الأوعية الدموية) • وأثناء الالتهاب ، تغادر الخلايا البيضاء الدم وتغزو النسيج المصاب ، لكى تبتلع أية كائنات عضوية غازية • وهى أيضـــا تطلق سلسلة من المواد الكيميائية التى تسبب التهاب النسيج ، وهذا الغزو يتم السيطرة عليه جزئيا عن طريق (ELAMs) ، التى تسمح للخلايا اللمفية بالالتصـــاق عليها والتعرف على الخلايا البطانية • وعند تغيير هذا التفاعل ، فان ذلك يعتبر الطريق الفعال للسيطرة على الأمراض الالتهابية •

سلسلة من البروتينات ، يجرى تطويرها حاليا ، كعوامل تصوير ، أو عوامل تباين • وهذا يعنى أنها من أجل الاستخدام مع الأنواع العديدة من الفاحصات الجسدية • والبروتينات (الأجسام المضادة عادة) يتم ربطها الى مجموعة كيميائية تسمح للفاحص بأن يراها بســهولة تامة • وترتبط البروتينات بأنواع معينة من الأنسجة ، عادة الأنسجة الورمية ، وبذلك تسمح للفاحص بأن يميز هذه الأنسجة عن النسيج المحيط بسهولة تامة : وفى غياب عوامل التباين ، فان الخلايا المستهدفة تشـــبه تماما النسيج المحيط •

وعوامل التصوير ، يمكن صنعها لأى أنظمة تصوير رئيسية :

★★★ نظام الفحص CT — الرسم السطحى الكمبيوترى — وتستخدم هذه التقنية ، أشعة اكس ، ونتيجة لذلك فان الأثر المطبوع على الجسم المضاد هو عادة مادة معتمة من أشعة اكس • والشىء المصنوع عادة يشكل معدنا ثقيلا مثل الذهب •

★★★ نظام الفحص PET — الرســـم السطحى للانبعـــاث البيزوترونى • وتقوم هذه التقنية على حقن كميات ضئيلة جدا من أشعة النظير الاشعاعى داخل الجسم ، وبعد ذلك تتعقب أثرها أينما ذهبت ، باتباع مسار جزيئيات النشاط الاشعاعى • ان النظير المفضل الذى يوسم على الجسم المضاد من أجل ذلك هو التكنيتيوم (عنصر فلزى) ، وهو محتمل تماما لأنه فنى •

★★★ الرنين المغناطيسى النـــووى (NMR) وهذا يستغل الطريقة التى يمتص بها الجسم الموجات الفائقة القصر ، عندما يكون فى مجـــال مغناطيسى قوى • وتمتص المجموعات الكيميـــائية الموجات الفائقة القصر بطرق مختلفة ، تعتمد على نوع المجال الذى توجد فيه ، وعلى ماهية المجموعة • ويمكن استخدام سلسلة كبيرة من المواد كعوامل تبـــاين للفحص بطريقة (NMR) •

★★★ طريقة الفحص برنين الالكترون المغزول (ESR) • وهذه الطريقة استخدامها محدود ، لكنها ذات أهمية كبيرة ، وتكتشف ESR الالكترونات غير المتزاوجـــة ، وهى تلك الالـــكترونات التى تظهر فى

بعض أنواع المركبات ، تلك التى تستخدم فى طاقة التغير الاحيائى • وهذا الاسلوب يختلف عن NMR ، الذى يكتشف عادة الماء • ولاتستعمل طريقتا NMR و ESR أية اشعاعات ، ولذا فانهما تكتسبان ميزة كنظم تشخيص ، بسبب الخوف النووى الشائع ، والذى يظهـــر بصفة خاصة فى الولايات المتحدة •

المفاعلات الحيوية للخلية المجمدة
IMMOBILIZED CELL BIOREACTORS

العـديد من الخلايا النباتية والحيوانية التى ينميها علماء التقنيـة الحيوية ، يتم التعامل معها ليس على انها خلايا معزولة ، ولكن على انها خلايا مجمدة ، على بعض المواد الساندة • وهذا يساعد على تقويتها ضد قوى التقليب ، الضرورية لعملية خلط محتويات المفاعل الحيوى ، وجعلها أسهل فى الحركة والانفصال عن الركيزة •

وتوجـد سلسلة عديد من المفـاعلات الحيـوية المجمدة • وتقع هذه المفاعلات فى رتبتين • المفاعلات الحيوية الغشائية : وهذه المفاعلات تقوم بانماء الخلايا أمام أو خلف الغشاء المسامى ، الذى يســمح بمرور المادة المغذية للخلايا من خلاله ، لكنه لايسمح للخلايا نفسها بالمرور • وعلى هذا الأســاس ، تنشــأ مفاعلات النسيج المجوف ، وهى طريقة شــائعة لانماء الخـــلايا Hybridoma ، من أجل صـــنع الأجســـام المضــــادة أحادية النســـخ •

المفاعلات الحيوية الشبكية أو الترشيحية : وفى هذه الطريقة تنمو الخلايا فى شبكة مفتوحة لمادة داخلية ، والتى تسمح لوسط المستنبت بأن ينساب بعدها ، لكنه يحجز الخلايا • وهذه الطريقة مشابهة فى الفكرة للمفاعلات ذات النسيج المجـوف والغشــائى ، لكنهـا قد تكون ســهلة التشغيل ، حيث انها تشبه المفاعلات الحيوية البرجيـــة ذات الشبكة الاستبدالية لفراغ المفاعل المركزى •

طرق أخرى : وفى الاستخدامات الأخرى ، تكون الخـــلايا المجمدة غالبا ، يقصد بها انها الخلايا المجمدة على شىء ما ، لا يكون أكبر كثيرا من الخلايا ، مثل النايلون الصغير أو الحبيبات الجيلاتينية • ويستطيع المفاعل ان يتعامل مع الحبيبات بنفس الطريقة مثلما تعـالج الحفـزات

الحبيبية فى التفاعلات الكيميائية • وتوجد عدة طرق للقيام بذلك • والمفاعلات العادية من جميع الأنواع يمكن ان تكيف لكى تتعامل مع الجزيئيات الكبيرة • ويكون هذا التعامل طيبا عندما تكون الجزيئيات ذات كثافة متعادلة (مثل جميع الجزيئيات المصنوعة من معظم البوليمرات)، والطريقة البديلة ، اذا استقرت الجزيئيات بسرعة ، فان المفاعل الحيوى يمكن أن يكون مفاعلا ذا طبقة مسيلة أو مفاعلا ذا طبقة صلبة • وفى النوع الأول ، تظل الجزيئات معلقة ، فى كتلة سائل كثيفة ، عن طريق السائل المدفوع خلالها من القاعدة • وتتصرف الكتلة مثل سائل ، حتى لو كانت مصنوعة من جزيئات صلبة • وفى النوع الأخير يكون انسياب السائل ليس سريعا بدرجة كافية لدفع الجزيئات امامه ، ولذا فانها تستقر فى طبقة فى قاعدة المفاعل ، ويكون السائل منسابا أمامها • والمفاعلات ذات الطبقة المحزمة تأتى فى أشكال عديدة (المخروطى ـ المفاعل ذو الطبقة المستدقة ، القرصية الشكل ـ الطبقة القطرية للحزمة المنسابة) ، لكى تساعد جميعها على انسياب السائل بسهولة •

الحساس الحيوى للخلية المجمدة

IMMOBILIZED CELL BIOSENSOR

وهى تلك الحساسات الحيوية (أى الأجهزة الكاشفة التى تستخدم قطعة حيوية لكى تسمح لها باكتشاف شىء واحدة كل مرة) والتى تستخدم الخلايا الحية كنظام كاشف • وتسمى غالبا بالحساسات الحيوية الميكروبية ، حيث تستغل الخلايا البكتيرية فى القيام بهذا العمل •

وكما هو الحال مع أى حساس حيوى ، فانه يوجد جزآن فى حساسات الخلية المجمدة : الخلية المجمدة (والتى تقوم بالاحساس وتحدث اشارة ضعيفة جدا من نوع ما) والجهاز الذى يكتشف ويكبر هذه الاشارة الضعيفة الى اشارة يستطيع المستخدم ان يفهمها (يقرأها) •

والخلية المستخدمة تعتمد على الشىء الذى ترغب فى اكتشافه • ومن بعض الأمثلة النموذجية للمتحللات (الأشياء التى تحلل) هى :

الأحماض الأمينية (باستخدام البكتيريا التى تؤيضها) •

الجلوكوز (استخدام أى خلية تقريبا) ·

المواد الكيميائية السمية (استخدام أى بكتير يكون حساسا للمادة الكيميائية المطلوب اكتشافها) ·

المسرطنات (carcinogens) — (تستخدم البكتيريا التى تعتبر ناقصة فى اصلاح جينات الد د ن أ) ·

المطلب البيولوجى للأكسجين (BOD) ، (كميـــة المادة العضــوية الموجودة فى المياه الراكدة) ·

المعادن الثقيلة (تستخدم البكتيريا المقاومة للمعادن) ·

مبيدات الأعشاب (تستخدم الخلايا النباتية أو الطحالب الزرقاء المخضرة) ·

السمية (تستخدم الخلايا الحيوانية المستنبتة) ·

والقليل منها فقط الذى تم تحويله الى أجهزة حساسة فعلية ·

وقد تكون طرق المقرئة (readout) على نحـــو متساو من الأشكال المتعددة :

استنزاف / توليد الغاز : وهو نوع مفضل ، اذ يقوم بقياس كمية الأكسجين المحترق أو ثانى أكسيد الكربون الناتج من البكتيريا · وعلى عكس الموضوعى ، فان البكتيريا مثل أى شىء تقريبا تقوم بحرق الأكسجين وتوليد ثانى أكسيد الكربون ·

انتاج الضوء : وتستخدم فى هذه الطريقة البكتيريا المتألقة ، أما تلك الأنواع المتألقة بطبيعتها أو تلك الأنواع من الجينات المناسبة (الليوسفراز بالنســبة للانزيم المولد للضوء) المهندس وراثيا بداخلها ، ويكون انتاج الضوء اما قياسا للصالح البكتيرى العام (بالنسبة للحساسات السمية) أو يقرن بوجود كيماويات معينة ·

القرينة الكيميائية الكهربية المباشرة : تعمــل بعض المجموعات فى خطف الالكترود مباشرة الى جهاز نقل الالكترون البكتيرى ، وهو موضوع معقد لقياس أكسجين الامتصاص ·

والحساسات الحيوية البكتيرية تعتبر عادة أقل موضـــوعية عن الحساسات الحيوية الأخرى ، حيث ان البكتيريا شـــديدة التنوع ومن

الأشياء المعقدة ، وبالرغم من ان لها فوائد حقيقية ، من حيث النشـــاط الفعال ، وبذلك تصنع الاشارة التى يسهل كشفها عن تلك المنتجة بواسطة الأجسام المضادة أو مسابر ال د ن أ ٠

ومن أنظمة الحساسات الحيوية التجـارية القليلة ، يعتبر العديد منها الحساسات الحيوية البكتيرية : اثنان من الحساسات الحيوية البكتيرية ذوا أســـاس ضوئى (وبالنســـبة للسمية ولقياسات المطلب العضوى للأكسجين) تستخدم فى صناعة الماء على سبيل المثال ٠

التخليـــد IMMORTALIZATION

ان تخليد نوع ما من الخلايا ، هو تحوله الجينى الى سلسلة خلايا يكون تكاثرها غير محدد ٠ وتسمى الخلايا المأخوذة من الثدييات بالخلايا الأولية والتى ستنقسم فى المستنبت من ٢٠ ــ ٦٠ انقساما ، ثم تتوقف بعد ذلك عن الانقسام ٠

ان هذا التوقف عن الانقسام ، لايكون سببه نفاد المادة الغذائيـــة أو عدم توفر المكان الذى تنمو فيه ٠ لكن التفسير الصحيح لذلك يرجع الى ان الخلية أصبحت غير قادرة على النمو والانقسام أكثر من ذلك ، ويظهر على هذه الخلايا بعض التغيرات الخاصة فى تركيبها ، مما يقلل من فائدة المنتج كمنتج تقنى حيوى ، سواء من الناحية الايضـــية أو البروتينية ٠ ويطلق على هذه التغيرات بأن الخلية وصلت الى مرحلة الشيخوخة ، وهى تلك المرحلة التى تحدد بشكل واضح استغلال هذه الخـلايا الأولية فى الغرض الذى تنتج من أجله ٠

ولكى يتم التغلب على هذه المشـــكلة ، يجرى تخليد الخلية ــ أى تجرى لها بعض المعالجات التى تمكنها من التغلب على الشيخوخة والانقسام المحدود ، والحفاظ على الخصائص المميزة التى يجب ان توجد فيهـا ٠ وهذه الطريقة واحدة من الطرق ٠ والعديد من الجينات الورمية عندما يتم حقنها فى خلية ، سيجعل الخلية مخلدة ٠ بعض الجينات من فيروسات الجين الورمى (المسبب للورم) ، يمكنها أيضا أن تخلد الخلايا ، وخاصة جين (الموروث المضاد ــ T) المأخوذ من فيروس (SV40) ٠

الطريقة الثالثة هى البحث عن التغير الاحيائى الذاتى فى الخلايا التى يرغب فى تخليدها ، ويتم ذلك عن طريق زرع عدد كبير من الخلايا الأولية في مستنبت ، والبحث عن تلك الخلايا التى تستمر فى النمو عندما تتوقف الأخريات عن النمو ، وتصل الى مرحلة الشيخوخة . ويختلف معدل النمو هذا اختلافا بينا بين الكائنات العضوية - وعلى سبيل المثال ، وجد ان الفئران تنسل أنواعا مخلدة من الخلايا أكثر من تلك التى ينسلها الانسان . والطريقة الأخيرةوهى الأكثر انتشارا ، ويتم اجراؤها عن طريق دمج الخلايا ، فعندما يتم دمج خلية أولية ميتة مع سـلالة من خليـة مخلدة ، فان النتيجة تكون عادة خليـة مخلدة ، وهذا هو السبب فى ان تقنية صنع الأجسام المضادة أحادية الاستنساخ ، تقوم على تخليد تلك الخلايا اللمفاوية التى تصنع خصائص الجسم المضاد لـ HYBRIDOMA ويتم دمج جميع الخلايا اللمفاوية فى عينـة مع خليـة مخلدة مناسبة ، لذا فانها جميعا تصبح مخلدة : ويستطيع القائم على التجـربة بعد ذلك ان يزرع هذه الخـلايا بكميـة غـير محـدودة ، عندما يبحث عن الـ hybridoma التى تنتج الجسم المضاد المطلوب .

انظر أيضا اندماج الخلية ص : ٩٩ ، نمو الخلية ص : ١٠٠ ، خط الخلية ص : ١٠٣ .

المناعيـة IMMUNIZATION

المنـاعية ، هى العملية التى عن طريقها ، يتم جعل حيوان معين منتجا لجسم مضـاد ضد شىء ما ، وقد يكون الحيوان انسـانا أو حيوان مزرعة ، فى تلك الحالة ، فان الغرض من المناعية هو تزويد هذا الحيوان بالقدرة التى تمكنه من صنع الجسم المضاد ، بحيث تكون هذه الأجسام المضاد حامية من مرض معين . أو ان الحيـوان يجرى تحصينه ، بحيث نستطيع أن نجمع دمه ، واستخراج الجسم المضاد منه ، ومن ثم يزودنا بمصدر من هذا الجسم المضاد . ويوجد هناك عدد من الخطوات المتبعة :

★ ان يتم حقن الحيوان بالموروث المضاد ، أى المادة التى نرغب فى ان يتفاعل معها الجسم المضاد . واذا كانت هذه جزيئا صغيرا جدا مثل (sterold hormone أو بيتيدا قصـيرا) حينئذ فانه يرتبط عادة بجزىء كبير جدا ، مثل البروتين . والبروتينات المفضلة هى زلال المصل البقرى (BSA) و KEYHOLE LIMPIT HEAMOCYANIN (KLH) .

★ اذا كان الهدف هو الحصول على جسم مضاد (عندما نريد أن نحمى حيوانا) ، حينئذ يتم حقن الموروث المضاد مع مادة مساعدة التى تزيد من الاستجابة المناعية ، والمواد المعروفة هى الزيوت المعدنية ، والخلطات المركبة المشابهة ، التى تسبب الالتهاب • والنوع الشائع هى المادة المساعدة الكاملة (Freunds) .

★ المعززات : الحقن الأول سوف يعطى ظهورا لاستجابة مناعية أولية ، انتاج الكمية القليلة نسبيا من الجسم المضاد • وسوف يصبح الجسم المضاد معظمه IgM (انظر موضوع : تركيب الجسم المضاد ص : ٣٥) وسوف تكون الـ Ka له قليلة • واذا حقن نفس الموروث المضاد مرة أخرى ، فسوف تحدث استجابة مناعية ثانوية ، وتنتج كمية كبيرة من الجسم المضاد ، وفى هذه المرة يكون معظمها IgM ، وذا انجذاب شديد • هذا الحقن التالى يسمى بالداعم • وفى العادة يتم اجراؤه عدة مرات •

★ العيارات الحجمية : ولكى نختبر كيف تسير عملية المناعة ، نتم ازالة عينة صغيرة من الدم ، وتختبر قابلية الأجسام المضادة بها على الارتباط بالموروث المضاد ، ويتم تخفيف الدم الى ان تصبح الأجسام المضادة داخله على درجة من التخفيف ، بحيث انها لا تصبح قادرة على الارتباط بالموروث المضاد ، بأية درجة ملموسة • ومن ثم يطلق على التخفيف (معايرة) الجسم المضاد • وعندما يتم قياس قوة جسم مضاد مستحضر ، وعندما يستشهد الناس بأن رقم التخفيف ١/ ١٠٠٠٠٠ ، فانه يكون طيبا جدا ، ونسبة التخفيف ١/١٠٠٠ تعتبر عديمة القيمة ، وهذا هو التخفيف الذى ينسب اليه ، وكلما استمرت عملية التحصين باضافة معززات اضافية ، فان معايرة الجسم المضاد ، يجب أن تستمر كلما ارتفعت كمية الجسم المضاد للانجذاب •

انظر أيضا الرباط ص : ٤٧ •

التوافق المنيع IMMUNOCONJUGATE

المركب الذى يتكون من اتخاذ جزىء من الجسم المضاد (أو جزء من واحد) وجزىء آخر • وهناك أنواع عديدة •...

السميات المناعية (انظر موضوع السميات المناعية) ص : ٢٤١ •

عوامل تباين واستشفاف الجسم المضاد • تستخدم هذه العوامل بالترافق مع الفاحصات ـ (التصوير الشعاعي الطبقي الكمبيوتري ، CT أحد تقنيات أشعة اكس) ، PET (التصوير الشعاعي لانبعاث البوزيترون ، نظام فاحص اشعاعي) أو (NMR أجهزة تشخيص (الرنين المغناطيسي النووي) • تنتج كل هذه الأنظمة والتقنيات صورا لما داخل جسم المريض ، لكن هذه الصور قد تتحسن كثيرا (في حالة ال CT و NMR) ، أو قد يكون من الممكن فقط كما في حالة PET ، آن يتم حقن بعض المواد الكيميائية الى داخل جسم المريض ، والتي يستطيع الفاحص اكتشافها • واذا ربطت المادة الكيميائية بجسم مضاد ، فان الفاحص سيصبح طريقة حساسة في البحث عن المكان الذي وصل اليه الجسم المضاد • وعوامل التباين ، هي تلك المواد الكيميائية التي تزيد من عتامة صورة الفاحص ، وتطبق مع الفاحصات CT و NMR (ومع طرق أشعة اكس التقليدية أيضا) • والعناصر الاستشفافية (Tracers) ، هي مواد تقوم بعمل شيئا موحد ، لذا فانها تضيء عند الفحص : وبعض الكواشف من نوع NMR والفاحصات الكيميائية PET تقع تحت هذه الفئة •

ترافقات الانزيم ـ الجسم المضاد : وتعتبر هذه الترافقات معقدة ، حيث يرتبط الجسم المضاد كيميائيا بانزيم معين • وتستخدم هذه الترافقات بكثرة في الاختبارات المناعية ، حيث يعمل الانزيم كبيرق للاعلام عن وجود الجسم المضاد ، ويمكن اكتشاف مقدار ضئيل من الجسم المضاد اذا ما تم ربطه مع انزيم مناسب • والأنواع الشائعة منه هي بروكسيداز الجرجار (HRP) والفوسفاتاز القلوي (AP) .

انظر عوامل التصوير ص : ٢٢٦ •

التشخيصات المناعية ـ الاختبارات المناعية

IMMUNODIAGNOSTICS IMMUNOASSAYS

من احدى قصص نجاح التقنية الحيوية ، هذه الطرق التشخيصية الطبية التي تستخدم الأجسام المضادة • ويستخدم الجسم المضاد في الكشف عن وجود شيء ما في احدى العينات • ويلتصق الجسم المضاد مع هدفه بطريقة موضوعية تماما ، ولذا فانه يعتبر من الكواشف

الدقيقة جدا • ويستطيع أيضا أن يلتصق بالموروث المضاد عند درجات منخفضة جدا من التركيز ، ولذا فانه يعتبر اختبارا شديد الحساسية • وقد عنى هذا الاتحاد فى خلال الســـنوات العشر منذ أن أصبح الجسم المضاد متاحا بصفة عامة ، ان الأجسام المضـــادة أحـادية الاستنساخ قد أصبحت تستخدم فى حوالى ٢٠٪ من جميع اجراءات التشخيصات الطبية • ويمكن استخدام نفس هذه التقنية بالضبط فى المجالات الأخرى غـير الطبية ، والتى تسمى بالاختبارات المناعية •

ان مشكلة التشخيصات المناعية ، تأتى من أن الجسم المضاد لا يقوم بعمل شىء ما واضح عنـد التصاقه بهدفه ، لذا فاننـا يجب أن نعـد الاختبار بحيث ان بعض العمليات الأخرى تكتشف ان هذا الارتباط قد حـــدث •

ويوجد هناك العديد من الأوجه للقيام بهذا •

البطـــاقة (Label) ويمكن تسمية الأجسام المضادة بعدة طرق • بالاضافة الى التسميات المستخدمة فى عوامل التصـوير (انظـر عوامل التصوير) ، فان التشخيصات المناعية يمكنهـــا استخدام عدة تصنيفات (عناوين) فى اختبارات المعمل • وهذه الاختبـارات يطلق عليهـا عادة أســـماء مختلفـــة •

الاختبـــار المنـــاعى الممتص المرتبط بالانزيم (ELISA) ، ويستخدم بطاقة انزيمية على الجسم المضاد •

أنظر الرسم رقم (٢٨)

عندما يكون الموروث المضاد غائبا	عندما يوجد الموروث المضاد	نوع الأختبار
كريات دقيقة لم تتماسك مع بعضها لاتكس يكون معلق منتظم	كريات دقيقة تماسكت مع بعضها بواسطة موروث مضاد لاتكس يكون مجموعات	أختبار التصاق لاتكس

شكل ٢٨

إذا لم يكن هناك موروث مضاد	إذا كان هناك موروث مضاد	
إذا لم يكن الموروث المضاد موجود فأن العلاقة لا ترتبط بالدعامة الصلبة	يرتبط الموروث المضاد بالجسم المضاد المسمى فوق مادة صلبة	اختبار ساندوتش
إذا لم يكن هناك موروث مضاد ، حينئذ يكون الجسم المضاد حرا فى الأرتباط بالدعامة الصلبة	يرتبط الموروث المضاد مع الجسم المضاد داخل المحلول	الأختبار التنافسى

الاختبار المناعى ـ الاشعاعى (RIA) ، ويستعمل البطاقة الاشعاعية على الجسم المضاد أو الموروث المضاد ٠

اختبار المناعة الفللورية (FIA) ، ويستخدم البطاقة الفللورية على الجسم المضاد أو الموروث المضاد ٠

والوجه الثانى هو التصميم (format) الكيميائى للاختبار ـ أى الكواشف التى ترتبط مع أى الأشياء ٠ والأشكال العامة لتصميمات الاختبار هى :

اختبار Sandwich : ويستخدم فى هذا الاختبار جسمان مضادان واللذان يرتبطان بأجزاء مختلفة من الموروث المضاد ٠ أحد الأجسام المضادة يحجز على سطح صلب (أى فى قاع الينابيع فى الطبق ذى ال ٩٦ ينبوعا ، انظر موضوع الأجهزة القياسية المعملية) ٠ أما الجسم المضاد الآخر فان له بطاقة مرتبطة به ٠ اذا كان الموروث المضاد موجودا فانه يرتبط بالاثنين ، وبذلك تظل البطاقة فى الطبق ٠

الاختبار التنافسى (اختبار التنافس) : وهذا الاختبار يشبه اختبار الـ (sandwich) ، لكن الذى يحلل فى هذه الحالة هو جزىء صغير ، الذى يتنافس مع ارتباط الانزيم ، ويرتبط كيميائيا مع الموروث المضاد (وينتج ترافق موروث مضاد ـ انزيم) ٠ ويعتبر هذا فى الواقع الطريقة الوحيدة لعمل اختبار مناعى ، الذى يستطيع اكتشاف جزىء صغير ٠

Latex : جزيئات لاتكس هى جزيئات صغيرة جدا من البلاستيك، التى تكون مغطاة عادة بالجسم المضاد : وهى فى الواقع كرات من البوليسترين ذات مقطع ١٠٠ نانو متر ـ ١ ميكرو متر ٠ وفى وجود الموروث المضاد ، تلتصق الجزيئات ببعضها فى كتل كبيرة ، وتتحد بواسطة الأجسام المضادة التى تغلفها ، ومن هنا جاء اسم اختبار كتلة لاتكس ٠

والوجه الثالث هو التصميم الفيزيائى للاختبار ٠ وقد تكون الاختبارات : متجانسة ، أى تعطى نتيجة عندما تضاف العينة (مع بعض الكواشف المناسبة) كما هو الحال مع مبين لون ال PH ٠

تصميم طبق ميكروتيتر ، أى الاختبار الذى يتم فى أطباق ميكروتيتر (والتى يجب القيام بسلسلة من عمليات الغسيل بين كل تفاعل) ٠ وباجراء الاختبار على أسطح أخرى ـ الأطباق الزجاجية ، رقائق

السيليكون ، الخ • تعتبر فى الأساس متشابهة • ذات الأساس الجزيئى الدقيق ، أى ان الجسم المضاد يكون مرتبطا بعقد صغيرة جدا ، وهذه العقد تتحرك فى المحاليل عن طريق الطرد المركزى ، الترشيح ، أو بالطرق الأخرى (وهذا الاختبار يعتبر مختلفا عن اختبار الكتلة لاتكس ، حيث تعتبر الجزيئات نظاما مقروءا أيضا) •

وتوجد هناك سلسلة من الأسماء التجارية شبه الرسمية للاختبارات المناعية الأكثر تعقيدا (ان التنافس من أجل مصطلح جيد لتلك الاختبارات المناعية يعتبر أمرا مجهدا) • ومن بين هذه الاختبارات الأكثر شيوعا :

ARIS : وهذا اختبار يستخدم تفاعلا معقدا الذى يكون فيه ارتباط الجسم المضاد مع هدف تخليقى مانع لأوكسيداز الجلوكوز من العمل • ان هذا النوع من الاختبار يعتبر تقريبا الآن قد انتهت فترة اختراعه • انه اختبار متجانس (أى أنه لا توجد خطوات للغسيل أو الفصل مشتملة) • ويستخدم فى تحليل الجزىء الصغير •

EMIT ، ويعتبر هذا الاختبار من الاختبارات المناعية المتجانسة للجزىء الصغير ، لكن لتلك الاختبارات الأكثر حساسية من ال ARIS .

والتصميمات الأخرى للاختبار المناعى تقع تحت تصنيف الحساس الحيوى ، والذى يعتبر مستخدما كثيرا فى حقل التقنية الحيوية الحالى •

الحساسات المناعية IMMUNOSENSORS

الحساسات الحيوية ، تتكون من جزء حيوى وجزء كاشف • ويمنح الجزء الحيوى خاصية الانتقائية للحساس ، بينما يقوم الجزء الكاشف باكتشاف أى تأثير يحدثه الجزء الحيوى ويحوله الى اشارة يمكن التعرف عليها (وتكون عادة اشارة كهربية) ويعتبر الجزء الحيوى فى الحساسات المناعية جسما مضادا • ويكون الجزء المادى عادة جهاز كشف ـ كتلى فيزيائى أو جهازا ضوئيا •

وتوجد هناك مجموعتان من الحساسات المناعية التى تبنى على أساس الكشف الكتلى • ويستخدم كل من المجموعتين كاشفات كتلية صغيرة جدا ، وتصنع عادة من رقائق السيليكون (ومن ثم يطلق عليها أحيانا الحساسات الحيوية ذات الرقائق الرقيقة) ، لاكتشاف التغيرات الطفيفة فى الكتلة ،

التى تحدث عندما يرتبط جسم مضاد بموروث مضاد • وتعتبر جميعها أجهزة رنينية والتى تقوم بقياس ارتبــاط الشيء الذى يتم الكشف عنه مع المجس •

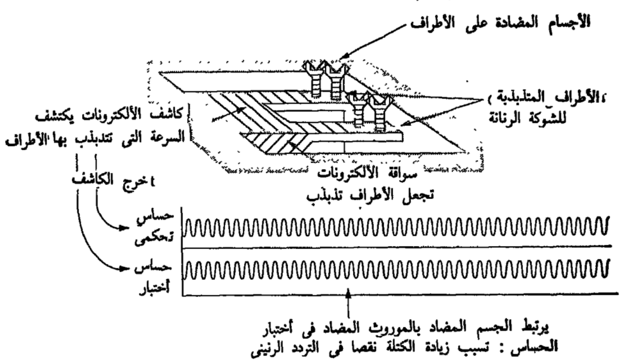
وأبسط هذه الأنواع يكون مبنيا على أساس شكل النغمة • والنغمة التى تحدثها الشوكة الرنانة تعتمد على كتلة الشوك • فاذا زادت الكتلة ، ضعفت النغمة • والحساسات لها المكافىء الميكروسكوبى للشوكة الرنانة مع الجسم المضاد المغلف للشوك • والسطح السيليكونى الذى تصنع منه الشوك ، يكتشف التردد الذى تذبذب به • وعندما يرتبط شيء ما بالجسم المضاد ، تقع النغمة وتقوم الدائرة بالتقاطها •

وأجهزة الموجة الصوتية السطحية (SAW) ، تأتى فى أنــواع مختلفة فى هذا المجال • وحيث ان الشوكة الرنانة يتم صنعها من مادة كهربية اجهادية ، فانها تسمى أحيانا بالحساسات الكهربية الاجهادية •

والمشكلة القائمة مع هذه الحساسات هى ان كل شيء يقع فوق هذه الحساسات يعطى اشارة • وهكذا بغض النظر عن الحصول على جسم مضاد مخصوص جدا كعنصر حيوى ، فانها تعتبر لديها قابلية كبيرة للتداخل • لذا فبينما تعتبر أجهزة الشوكة الرنانة الدقيقة ، معـروفة تمـــاما فى التطبيقات الميكانيكية مثل أجهزة قياس الاجهاد وحساسات الغاز ، الا انها لايعول عليها كحساسات حيوية حتى الآن •

انظر أيضا أجهزة الاحساس الحيوية ص : ٨٠ ، الحساس الحيوى الضوئى • ص : ٢٨٨ •

انظر الرسم رقم : ٢٩ •



شكل ٢٩ الحساسات المناعية

العقــاقير المناعيــة IMMUNOTHERAPEUTICS

وهذه تعتبر عقاقير ، عقاقير حيوية عادة ، التى تتعامل مع الجهاز المناعى • وحيث ان الجهاز المناعى ينظم نفسه من خلال مصفوفة ضخمة من البروتينات التى تبرز بين الخلايا (ال cytokines) ، فان معظم العلاجات المناعية تعتبر بروتينات يتم صنعها بواسطة المهندس الوراثى لكى يعجل بعض أوجه الجهاز المناعى ، أى الطريقة التى تنمو بها الخلايا البيضاء ، من حيث التميز أو التفاعل • ولأن خلايا الجهـــاز المناعى تنتج كميات ضئيلة فقط من هذه البروتينات ، ولكى يتم جعــل هذه البروتينـــات كالعقاقير ، فان عالم التقنية الحيوية ، يقوم باستنساخ الجينات المناظرة • والعديد منها فقط الذى تم اكتشـــافه بواسـطة استنساخ جيناتها ثم مشاهدة ما يقوم البروتين بعمله •

ومن بين البروتينات التى تم تطويرها كعقاقير :

interferon وهو ثانى أقــدم البروتينــات التى اكتشــفتها التقنية الحيوية ، وقد تم استخدامه كمنشط للجهـــاز المناعى من آجل العديد من الأمراض •

Interleukines : وخصوصا العقار انترليوكن ــ ٢ (IL - 2) .

CSFs (عوامل تحفيز المستعمرة) • وهذه العوامل تقـوم بتحفيز على نمو الخلايا التى تصنع خلايا الدم البيضاء التى تعتبر مسئولة عن الجهـــاز المناعى •

انظـــر أيضـــا : Cytokines ص : ١٣٠ •

العــلاج المنــاعى IMMUNOTHERAPY

هو ذلك العلاج الذى تستخدم فيه الأجسام المضادة أو البروتينات المشــتقة من الأجســام المضادة فى علاج المرض • ان استخدام الأجســام المضادة كعوامل هدفية (على سبيل المثال ،الترافقات المناعية أو السميات المناعتة) لايعتبر عادة علاجــا مناعيا • وفى الواقع فان العــلاج المناعى

يقصد به اعطاء المريض جسما مضادا ذلك الذى لايستطيع جسمه أن يصنعه بنفسه ، لأن جهازه المناعى لايستطيع ان يعمل بالسرعة الكافية ، لأن الجهاز المناعى لايعمل على الاطلاق بسبب أحد الأمراض ، أو بسبب ان الجسم المضاد يعتبر مضادا لموروث مضاد ، الذى لا يتعرف عليه الجسم عادة على انه « غريب » •

وعلى سبيل المثال ، طورت شركة ال Xoma و centocor أجساما مضادة لعلاج المناعية لعلاج تعفن الدم (sepsis) ـ وهو عدوى بكتيرية غير منضبطة للدم • ويرتبط الجسم المضاد مع السمى الداخلى الذى تحدثه البكتيريا المعدية ، والذى يسبب أعراض المرض • ويتطور تعفن الدم خلال أربع وعشرين ساعة وهى فترة قصيرة جدا بالنسبة للجسم لكى يحدث الاستجابة المناعية ، لذا فان الحقن بالجسم المضاد يقوم على سد هذه الثغرة • وقد حصلت شركة CENTOCOR ـ المنتجة للعقار على موافقة ال FDA لاستخدام العقار فى أواخر عام ١٩٩١ • (وقد هاجمت CELLTECH نفس المرض بعلاج مناعى ، لكنها استخدمت هدفا آخر من الموروث المضاد • وكان جسمها المضاد ضد عامل الموت الموضعى الذى يحل بالنسيج الحي ، والذى يحتل موقعا وسطا بين بعض التأثيرات للسمى الداخلى) •

ومن بين أهداف العلاج المناعى الأخرى هى الايدز والتهاب السحايا (Meningitis). ويعنى العلاج المناعى أيضا انه يمكن استخدام جميع الخلايا من الجهاز المناعى كعلاج • وهذا النوع الأخير قد أدرك تحت مسمى العلاج المناعى المتبنى ، عندما تكون الخلايا اللمفية القاتلات الطبيعية NK ، وهى بعض الخلايا الدموية البيضاء قادرة على تحطيم خلايا أخرى • عندما أخذت هذه الخلايا من مرضى بالسرطان فى مرحلته النهائية ، وتم تحفيزها باستخدام ال cytoknes حتى تصبح أكثر نشاطا ثم يتم حقنها مرة أخرى فى المريض • وقد كان لهذا العلاج بعض الفاعلية ، لكن تأثيراته الجانبيةكانت شديدة • والاسلوب الآخر هو استخدام طائفة أخرى من الخلايا البيضاء ـ الخلايا اللمفية الترشيحية الورمية (TILs) ـ والتى تستطيع ان تعتبر السرطان هدفا بطريقة موضوعية • ومرة أخرى فان هذه الخلايا يجب ان تؤخذ من المريض أولا • ووسمت ال TILs مع جينات غريبة فى بداية استخدام العلاج الجينى فى علاج السرطان فى مرحلته النهائية • ووضعت تجارب الجين الأولية جينا عديم الفائدة فى الخلايا : وكانت الفكرة القصوى هى وضع جين فى ال TILs والتى سوف تزيد من كفاءتها فى قتل الأورام •

السميات المناعية هى بروتينات دوائية ، انهـا تتكون من جسـم مضاد موصول بجزىء سمى • انهـا لم تستخدم كعقاقير للبشر حتى اليوم ، لكنها أعطت الأمل لعلاج بعض السرطانات فى المستقبل •

والسميات المستخدمة من بكتيريا الدفتيريا Pseudomonus أو Shigella أو ريسين بذرة نبـات الخـروع السمية ـ هى مواد شديدة السمية • ومن المحتمل ان بعض جزئيات قليلة من الريسين داخل خلية قد يؤدى الى قتلها • ومن ثم فانها عديمة الاستخدام كأدوية تصنيفية • وبالرغم من ذلك فانه اذا أمكن وضعها فى موقع معين ، فحينئذ يمـكن استخدامها فى تدمير أحد أنواع الخلية ، بكفاءة عالية جدا • وهـذه هى الغاية من وراء استخدام السميات المناعية • ان السمى يوصـل بجزىء جسم مضاد والذى يستطيع أن يرتبط بطريقة معينة بأحد أنواع الخلية المستهدفة • ويحقن المترافق الناتج فى الدم بتركيز قليل جدا • وعندما يصادف خليته المستهدفة ، فان المترافق يرتبط بها ، ويركز السمى هناك ، وعلى ذلك فان السمى لديه فرصة كبيرة فى قتل الخلية •

الجين المناعى له قاعدة غنية بالسمى المناعى من هذا النوع فى التجارب الاكلينيكية ، كعلاج لمرض ابيضاض الدم (Leukaemia) .

واستخدمت التقنيات أجزاء من جزىء السمى ، وليس كله • ومعظم السـميات تتكون من جزء يمكن البروتين السـمى من دخول الخلية (السلسلة A) والجزء الذى يقوم بقتل الخلية (السلسلة B) . وبدونهما فان السمى لا يعتبر فعالا الى حد ما ، حيث ان السلسلة A ليست سمية ، والسلسلة B ، تحتاج الى الدخول الى الخليـة لكى تعمل • وبترافق السلسلة B الى جسم مضـاد ، يجعل الخليـة أقل خطورة : بالرغم من أنهـا لا تزال تقتل الخلية اذا ارتبط بها الجسـم المضاد ، ولما كان التركيز المحلى للسلسلة B حول هذه الخلية عاليا ، بحيث ان سلسلات B تدخل بطريقة ما ، تكون بالصدفة •

والسميات المناعية لها بعض القيود • وبما انهـا جزيئيات كبيرة ، فانها لا تستطيع الدخول الى الخلايا المتورمة الصلبة بسهولة • وهى أيضا سريعة الالتهام عن طريق الجهاز المناعى ، الا اذا كان المريض ، يتعاطى أدوية تبطل من تأثير المناعة ، ويوجد هناك أيضا بعض الخلايا التى ترتبط

بالأجسام المضادة بطريقة غير محددة ، كجزء من التفاعل المناعى الطبيعى • وسوف ترتبط باسم المناعى ، وبذلك يتم قتلها •

ويمكن صنع السميات المناعية عن طريق ربط السمى وجزيء الجسم المضاد ، بطريقة كيميائية • ويمكن أن تصنع من خلال دمج الجينات السم والجسم المضاد : ويكون البروتين الناتج من الاندماج ، مستقرا تماما ، ويمكن ان يكون صغيرا وأقل قابلية للارتباط بالأنسجة الأخرى ، عن الترافق الكيميائى • ويمكن أن يكون الجسم المضاد أيضا مجنسا (Humanized) ويقلل التعقيدات الأخرى •

والفكرة القريبة من الموضوع هي استعمال السميات نفسها كعلاجات حيوية (انظر السميات ص : ٣٨٤) •

التخليـــق INDUCTION

ويعنى هـــذا المصطلح من مصطلحات التقنيـــة الحيـــوية ، جعل الكائن العضوى يصنع بروتينا ، ويكون فى العادة انزيما ، عن طريق تعريضه الى بعض المنبهات • التى تكون عادة كيميائية ، وغالبا ما يكون ركيزةللنمو التى تقوم بالتحليل عن طريق الانزيم المخلق • ويشـــتمل التخليق على التحكم فى تعديل الجين ، لكنه ليس ظاهرة جينية بالتحديد ، حيث انه لا يشتمل على جينات جديدة ، أو اعادة ترتيب الجينات • انها فقط تعديل الجينات الموجودة هناك بالفعل •

وبصفة عامة ، فان الجين المخلق ، أى ذلك الجين الذى يكون قادرا على التخليق ، يمكن تخليقه ، عن طريـــق أحد أو القليل من المركبات ، وتسمى هذه بالمخلقات • هذه المركبات (أو أحيانا متغيراتها الاحيائية) ، تؤثر على الطريقة التى يرتبط بها البروتين بمنطقة المنشط للجين موضع الاهتمـــام ، وبذا يؤثر على التحـــكم فى هذا الجين • والآليـــات المضبوطة المستخدمة ، متغيرة الى حد كبير (كما هو الحال فى البيولوجيا عموما) • وعلى ذلك لكى نكون قادرين على خلق جين ، فان ذلك يحتاج الى منطقة المنشط الصحيحة • وبعض المتجهات التعديلية لها منشطات مخلقة داخلها •

ويجب أيضا أن تحمل الجينات الى أى بروتينات مستخدمة بالطبع والمخلق لا يرتبط بـ د ن أ مجرد فى حد ذاته •

والمصطلح القريب من هذا الموضوع هو الكبح (Repression) .
وفى موضوع الكبح فان لمركب تأثيرا عكسيا للمخلق ، وذلك من خلال تقليل النشاط الجينى ، وبذلك يجعل الخلية تفقد النشاط الانزيمى . هذه الجينات تسمى بالكابحة . وهذا الموضوع يعتبر فى غاية الأهمية بالنسبة للتقنية الحيوية ، حيث ان العديد من الجينات المعروفة بانزيماتها المفيدة مثل تلك الانزيمات التى تصنع الأجسام المضادة والتغيرات الاحيائية الثانوية ، تعتبر كابحة عن طريق المواد الشائعة مثل الجلوكوز .

ويعنى التخليق أيضا شكلا من المنطق ، الذى يبرر ببعض الأمثلة المعينة عن موضوع ما الى القوانين العامة لهذا الشىء . هذا الشىء الذى يفعله الكيميائيون الحيويون كثيرا ، لكنه نادرا ما يكون هو المقصود بالتخليق . وبالرغم من أن هذه الحقيقة لا تجد مدافعا عنها الا أنها موجودة فعلا .

التلقيح INOCULATION

التلقيح (بصرف النظر عن المعنى تطعيم شخص ما) ، فان هذا المصطلح يقصد به ادخال مستنبت صغير من الكائن العضوى الدقيق الى بيئة جديدة ، بهدف أن ينمو فى هذه البيئة . وعلى ذلك فان المخمرات ، يتم تلقيحها فى بداية التشغيل بواسطة حزمة من الكائنات العضوية ، التى نمت الى حالة ، تستطيع بعدها أن تنمو بسرعة ، من خلال الظروف التى يهيئها المخمر . وقد يحتاج هذا الأمر بعضا من المهارة فى أدائه ، حيث ان الظروف التى ينمو فيها هذا الملقح ، قد تكون مختلفة عن تلك الموجودة داخل المخمر ، وعلى ذلك فان الكائنات قد تحتاج الى تكييف مع ظروف غير ظروفها الأصلية .

والجرعة الصغيرة من الكائنات العضوية (وهى بين ١ الى ١٠ فى المائة من عدد الكائنات العضوية المتوقعة من التخمير النهائى) ، تسمى بالملقح .

ان ما سبق يرجع الى التلقيح فى المعمل أو الجهاز الانتاجى .

ويمكن أيضا تلقيح البكتيريا فى التربة (لكى تساعد فى عملية المعالجة الحيوية أو فى عمل مزرعة لجذور النباتات) ، أو فى الجذور النباتية،

أو البــذرة مبــاشرة • ومرة أخرى ، فان هــذا يهدف الى جعلها تنمو فى بيئتها الجديدة •

فى الحياة ـ فى المعمل IN VIVO VS IN VITRO

هذه المصطلحات اللاتينية ، تستخدم بكثرة عندما يتحدث العلماء عن أداء شيء بسيط فى المعمل ، ثم أخذ العينة وتطبيقها على نظام حى أكثر تعقيدا (In Vivo) وتعنى هذه الكلمة حرفيــا فى الحيــاة ، أو فى نظام الحياة ، مثل حياة الحيوان الكامل • ان هذا المصطلح على عكس مصطلح In Vitro والذى يعنى حرفيا (داخل الأنابيب الزجاجية) : وقد تم ترجمتها بواسطة جريدة انجليزية الى (فى أنبوبة الاختبار) ، وتعنى فى معمل الاختبار ، وقد استخدمت لتعنى عكس كلمة فى الحياة •

ولا توجد قاعدة واضحة بين ما اذا كانت الخلايا فى الحياة أو فى معمل الاختبار : انها تعتمد على ما تتحدث عنه • ان المصطلحات تستخدم عادة لكى تميز تجربة عن أخرى ، وليس مجرد كونها تعريفات مطلقة •

ترانزستور مجال تأثير الأيون الحساس ISFET

ترانزستور مجال تأثير الأيون الحساس : مجال تأثير الترانزستور (FET) هو جهاز شبه موصل الذى يكون فيه المجال الكهربى عبر وصلة مستخدما لتعديل التيار المنساب خلال هذه الوصلة • (والوصلة هى المنطقة بين مناطق مختلفة من السيليكون البلورى ، وفى العادة ، السيليكون الذى يحتوى على شوائب مختلفة داخله بين المناطق المختلفة ، والتى لها مقــاومة كهربية عالية ، الا اذا عدل مجال كهربى خارجى من خصــائصه الكهربية) • انه مركب قياسى من الدوائر المتكاملة • وشبه الموصل الوثيق الصلة بموضوع التــأثير الكهربى ، هو ال (MOSFET) شبه الموصــل ذى الأكسيد المعدني FET .

وقد يتم صنعه فى جهاز حساس ، بالسماح للايونات بالتراكم فوق منطقة الوصلة • وإذا كانت المادة فوق هذه المنطقة ، تمتص الايونات بطريقة معينة ، حينئذ سوف تتراكم هناك وتكون شحنة ، وسوف يؤدى هذا الى خلق مجال كهربى ، وعلى ذلك فان الـ FET سوف تعمل (Switch on) • وسوف ينساب التيار ، وعلى ذلك فان هذا الجهاز ـ الـ FET الايون الحساس ، سوف يسمح للتيار بأن ينساب ، يعتمد على الأيون النوعى الموجود •

وهذه الأجهزة تأتى فائدتها من استخدامها فى مراقبة تركيز الايون فى سلسلة من عمليات التقنية الحيوية • بالرغم من أنها قد تحولت الى حساسات عضوية عن طريق احلال طبقة الأيون الاختبارية ، بانزيم يقوم بتوليد الأيونات عندما يعمل • والمثل الشائع اليوراز (خميرة محللة للبولة) ، عندما تأخذ جزيئيات البولة وتطلقها داخل الأمونيا وثانى أكسيد الكرون : وتلتقط الأمونيا بروتونا ، لكى تصبح أيونات أمونية مشحونة ، والتى يكتشفها الالكترود • هذا النوع من الأجهزة يسمى أيضا بـ FET الانزيمى (Enzfet or Enfet) .

ان الجاذبية فى Enfets فى انها يمكن تصنيعها ، عن طريق عمليات الانتاج الحجمى الكبيرة المستخدمة عن طريق صناعة أشباه الموصلات •

ان العائق فى هذه الصناعة فى أنها لا يمكن الاعتماد عليها كثيرا ، ومن الصعب جدا تصنيعها لكى تصلح للاستخدام فى معظم الحالات • وبعض الاستثناءات تستخدم FET ككاشف للبولة ، ذلك الانزيم المستخدم كعلاقة لاقتفاء أثر وجودبعض الجزيئيات الأخرى مثل DNA أو جسم مضاد •

وتشكل المميزات التى يدعى بها ISFET ذات الأساس الحساس على :

★★ انه يمكن انتاجها بكميات كبيرة عن طريق تقنيات تصنيع رقائق السيليكون •

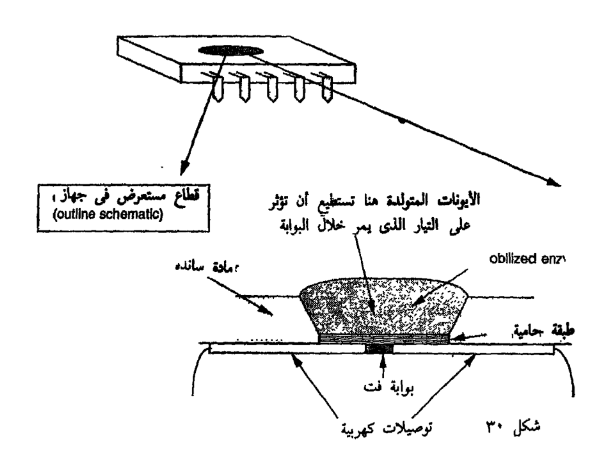
★★★ يمكن وضع العديد من الحساسات فى رقيقة واحدة مع وسيلة تحكم والكترودات مرجعية •

★★★ ان الحجم الصغير جدا من الجهاز يعنى انه يستطيع أن يقيس تغيرات الشحن الصغيرة جدا ، وبالتالى يعتبر عالى الحساسية •

وبينما أن كل ما ذكر سابقا حقيقى عن قاعدة شبه الموصل للجهاز الحساس ، فانها لم تثبت بعد حقيقة كل الجهاز ، الا فى بعض الأبحاث المعملية •

انظر الرسم المقابل رقم : ٣٠ .

انظر أيضا أجهزة الاحساس الحيوية ص : ٨٠ .



شكل ٣٠

L

شرائح لانجموير ـ بلدجيت LANGMUIR-BLODGETT FILMS

وتعتبر هذه شرائح من الجزيئيات المتكونة على سطح الماء • وكانت الشريحة لانجموير ـ بلدجت طبقة ليبيدية فوق الماء ، لكن المصطلح تم استخدامه فى الغالب لوصف الشرائح الليبيدية التى يكون كل من أوجهها فى الماء ، أو تلك الشرائح عندما تتحول الى سطح صلب •

والليبيدات لها رأس قطبى محب للماء (المحب المائى أو الليبوفيلك)، وذيل كاره للماء (غير محب للماء أو ليبوفيلك) انظر موضوع الكراهة المائية •

وعلى ذلك فان نصف الجزىء يذوب فى الماء بينما النصف الآخر لا يذوب • والترتيب الأكثر ثباتا لهذه الجزيئيات هو جعلها تترتب فى عناقيد تكون فيها الذيول التى فى الداخل بعيدة عن الماء ، بينما الرؤوس فى الخارج • وعندما يكون هذا الترتيب العنقودى صفحة مسطحة ، وتكون الذيول فيها فى الوسط والرؤوس فى الجانب الآخر • وهذا هو شريحة لانجموير ـ بلدجيت ، أو الليبيد ذو الطبقة الثنائية • وتعتبر أساس الأغشية التى تحيط بالخلايا الحية وبعض الأورجانيل داخل الخلايا •

وتعتبر شرائح الطبقة الثنائية الليبيدية أو الأغشية أحد الأمثلة الوحيدة من الأغشية السائلة التى تكون فيها طبقة رفيعة من السائل ، مثبتة بحيث يمكنها أن تظل لفترة طويلة بالماء أما الباقى فيجب أن تثبت ببعض الوسائل الكيميائية والا انهارت الى قطرات من السائل أو تحللت فى الماء •

وأغشية الطبقة الليبيدية الثنائية لها استخدامات فى نظم توصيل الدواء (مثل الليبوسومات) ، فى الحساسات الحيوية ، فى عمليات الفصل ، وفى بعض المفاعلات الحيوية • وتعتبر كل هذه التطبيقات تقريبا لا تزال فى مرحلة التجارب المعملية •

وتعتمد تطبيقات الحساسات الحيوية على المقاومة الكهربية العالية لشريحة لانجموير ــ بلدجيت ، أو على خصائصها الضوئية ٠

وتبنى الحساسات الكهربية على قدرة بعض البروتينات على حمل الأيونات عبر غشاء ليبيدى ٠ وبعض الأجسام المضادة ، والبروتينات من أغشية الخلية العصبية ، وعدد مختلف من البروتينات الناقلة والتى تسمح للخلايا بالحصــول على المواد من خارج الخلية الى داخــل الخلية ، بدون احداث ثقوب فى الغشاء ، يمكن ادخالها جميعا الى داخل الغشاء ٠ ويمكن أن يسمح البروتين لاحدى المواد أو نوع من المواد ــ حمض أمينى ، أيون معدن ، أو قد يكون بروتونا بسيطا ــ بعبور الغشاء : فى وجود هذه المادة ، فان الغشاء سيوصل الكهربية ٠ وفى حالة غيابها فان الغشاء تكون لديه مقاومة عالية ، لأنه لن يكون هناك مسار لأى أنواع أخرى مشحونة بعبوره ، وعلى ذلك يصبح الغشاء نظام كشف عالى الحساسية ٠

ان المشكلة فى هذا أن الأغشية تعتبر ميكانيكيا وكيميائيا غير مستقرة، كما هو الحال بالنسبة لمعظم البروتينات التى نرغب فى وضعها داخلها ٠ وعلى ذلك فان الجهاز الحساس الذى قد يعمل بطريقة جيدة فى المعمل لا يعمل تماما فى المجال العملى ٠

والاستخدام المشابه لشرائح لانجموير ــ بلدجيت هو فى استخدامها كعناصر تحويل فى الدوائر الشبيهة بالكمبيوتر ٠

والجهاز الحساس البديل المبنى على فكر شرائح لانجموير ــ بلدجيت هو جهاز حساس ضوئى ٠ ولما كانت الشرائح رفيعة للغاية ، فانها تسبب تأثيرات تداخل عندما يلمع الضوء خلالها أو ينعكس منها ، وهذه التأثيرات تعتمد الى حد كبير على مقدار سمك الشريحة ٠ واذا تم تجميد الأجسام المضــادة على ســطح الشريحة ، فعنــدما ترتبط بموروثها المضــاد ، فان الســمك الكلى للمجموع سيتغير من كونه (شريحــة + جسم مضاد الى شريحة + جسم مضاد + موروث مضاد) ، وعلى ذلك سيتغير لون الضوء المنعكس ٠ ومرة أخرى فانه هذا يمكن اجراؤه فى بعض الأجهزة النموذجية البسيطة فى المعمل ، وليس بالنسبة الى استخدام الحساس الفعلى ٠

انظر أيضا : الليبوسوم ص : ٢٥٢ ، الغشاء السائل ص : ٢٥٤ ، الحساب الجزيئى ص : ٢٦٨ .

انظر شكل رقم : ٣١ .

جزئ ليبد

ذيل هيدروفوبى

رأس هيدروفيلى

ترتب الجزيئات الليبدية نفسها بحيث تكون الرؤوس الهيدروفيلية بعيدة عن الماء

هواء

لوح زجاجى يتحرك ببطء خارج الماء

شريحة من الليبدات الموجهة قد يتم سحبها على سطح صلب

يمكن صنع تركيبات متعددة الطبقات

طبقة ليبيدية تسلك كلا الاتجاهين

لوح مدهون يعاد إدخاله ببطء إلى الماء

شكل ٣١ شرائح لانجموير - بلدجيت

الترشـــيح LEACHING

الترشيح الميكروبى ، أو الترشيح البيولوجى ، هو عبـــارة عن استخدام الكائنات العضوية الدقيقة ، والتى تكون عادة البكتيريا فى فصل الفلزات من خامات المعادن بواسطة اذابتها والسماح لها بأن تستخلص من الخام • وهذه العملية تسمى غالبا بالترشيح الحيوى ، وعلى ذلك فانها طريقة من طرق التعدين وتعتبر المكون الأساسى فى التعدين الميكروبى ، تقنية (المعالجة الحيوية للخامات لاستخلاص الفلزات بالسوائل) •

والعديد من الخامات لا يمكن معالجتها بطريقة اقتصادية ، لأن تركيز المعدن بداخلها ، يعتبر تركيزا منخفضا • وبعض من هذه الخامات منخفض المرتبة ، والذى يستبعد كمخلفات أثناء عمليات التعدين ، التى تستهدف الخامات المرتفعة الدرجة • (وتعتمد درجة الخام بصفة أساسية على كمية الفلز الموجود بداخله ، وأيضا الكيفية التى يمكن بها الحصول على هذا الفلز • ويعتبر الطين ذا محتوى عال فى الألمونيـــوم ، لكن اســـتخراج الألمنيوم من الطين يعتبر مكلفا جدا) • بالرغم من ذلك ، اذا أمكن استخلاص الفلز كملح ذائب ، فانه يمكن حينئذ غسله وجمعه ، دون الحاجة الى تعدين الخام ، وسحقه وتنقيته عن طريق الصهر ، كما هو متبع فى عملية التعدين العـــادية •

ويستخدم الترشيح أيضـــا فى استخلاص الذهب واليورانيوم من الخامات الطبيعية (انظر موضوع استخلاص الذهب واليورانيوم) •

ويمكن اتمام عملية الترشيح بثـــلاث طرق فيزيائية : الترشـــيح بالاسقاط أو الميل ، وهى الطريقة التى تكون فيها كومة خامة الفلز على جانب التل ، ويتم رشها بمزرعة بكتيرية من أعلى ، ويتم جمع المعدن مع زبده من القاع • والترشيح المكوم يعتبر مشابها ، لكن المادة تكون كومة معزولة ، والتى تعتبر أكثر شيوعا فى مواقع التعدين • وفى الموقع يضخ الترشيح المزرعة البكتيرية الى مركز جســـم الخـــام على طول المواسير أو الانفاق ، ثم يسمح لها بعد ذلك بأن ترشح أسفل القاعدة ، حيث يتم جمعها هناك •

ويعتبر الترشيح عملية كيميائية • وفى بعض الحالات تقوم البكتيريا بأكسدة الكبريت فى المعدن الى حمض الكبريتيك ، وتنتج طاقة أيضية • ويقوم حمض الكبريتيك باذابة المعدن (وعلى سبيل المثال كبريتات النحاس

قابلة للذوبان ، بينما الكبريتيد غير قابل للاذابة) ، وبذلك يتم استخلاص الفـــلزات من المحـــلول الحامضى ، وعلى سبيل المثـــال ، تجرى أكسدة اليورانيوم IV (غير القابل للذوبان) الى يورانيوم VI قابل للذوبان ٠ والخام الذى يجرى ترشيحه ، يتم رشـــه مع البكتيريا فى خليط مغـــذ مناسب ، الذى يمد بكل الكيماويات الأخرى المطلوبة من أجل النمو ٠ وعلى ذلك فان البكتير يكون محددا بالطاقة التى يحصل عليها من هضم المعدن ، وعلى ذلك يهضم الخام بأسرع مما يمكن ٠ وبتحسين الخليط المغذى ، يعتبر العامل المؤثر فى جعل عمليـــة الترشيح الحيوى ، تعمـــل عند معـــدل تجارى مفيد ٠

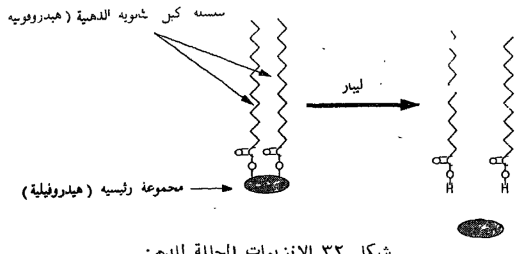
الانزيمات المحللة للدهون LIPASES

الخمائر المحللة للدهن ، هى تلك الانزيمـــات التى تقوم بتحليل الدهنيات الى مكوناتها الحمضية الدهنية ، والمجموعة الرئيسية (moieties) والخمائر الحالة للدهن ، المستخدمة فى التقنية الحيوية ، تعتبر معظمها خمائر هاضمة ، وهى التى تقوم بتحليل الدهون فى الطعام ٠ بالرغم من أنه يمكن استخدامها فى عدد من الاستخدامات المختلفة ٠

ويمكن استخدامها فى تحليل الدهون المعقدة ، فى مكوناتها ، والتى تســـتخدم بعـــد ذلك فى صـــنع مواد أخرى ٠ بالرغم من أن هذا يعتبر استخداما ثانويا ٠

وقد كثر الحديث عن عملية (tranesterification) وهى تلك العملية ، التى تستخدم فيها الخمائر لتبـــادل سلاسل الحمض الدهنى ، بين الدهنيـــات ، دون أن تفرط فى كميـــات كبيرة من الحمض الدهنى ٠ ويعتبر هـــذا شيئا مفيـــدا ، حيث انه يساعد عالم التقنية الحيوية لأخذ الدهن المشبع (ذى نقطة انصهار عالية) وتلك الدهون غير المشبعة (التى لها نقطة انصهار منخفضة) ، وتنتج خليطا من الجزيئيات ، ذا خصائص معتدلة : وبالاعتماد على كيفية خلط المكونـــات ، فان الخصـــائص يمكن تحديدها بدقة كبيرة ٠ وهذا يتطلب أن تعمل الخمائر الحالة للدهن فى المذيبات العضوية ، والا فان الانزيم يقضى على الدهنيات تماما ٠

انظر الرسم رقم : ٣٢ ٠



شكل ٣٢ الانزيمات المحللة للدهن

وعمليـــــة (Transesterification) تأستر ثلاثى الجليسرول الدهنية (الدهن الطبيعى فى النسيج الحيوانى) التى تعتبر خاصة من واحد الى ثلاثة أحماض دهنية ، تعتبر موضوعية نسبيا ، وتستخدم عملية التأستر، وتسمى التأستر البيتى ٠

انظر أيضا : حفز الطور العضوى ص : ٢٩٢ ٠

الليبوســوم LIPOSOME

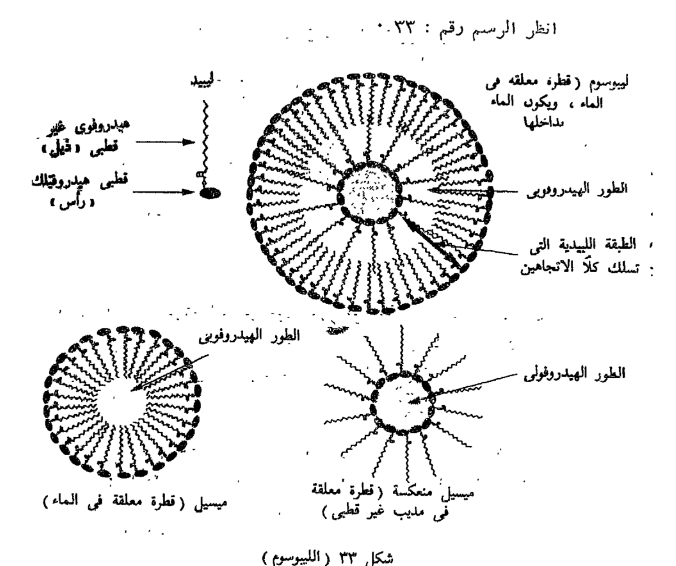
الليبوسوم هو كبسول صغير يصنع من الليبيدات٠ وتكون الليبيدات صفحات ثابتة من الجزيئيــات فى المحلول ، والذى تكون فيه الرؤوس القطبية تشير تجاه المحلول المائى ، بينما تلتصق الذيول غير القطبية مع بعضها فى وسط الصفحة ــ وهذه هى شريحة لانجموير بلدجيت (انظر موضوع شرائح لانجموير بلدجيت) ٠ واذا اقتربت هذه الشريحة من كرة، فان النتيجة ستكون كرة ، يكون فيها المحلول المائى من الداخل ومن الخارج منفصلا عن بعضه بواسطة طبقة ليبيد ثنائية٠ وهذا ما يسمى بالليبوسوم٠ ويمكن أن تحتوى الليبوســومات على عدد من الطبقات متكدســة داخل بعضها ، لكنها تعتبر غالبا كما لو كانت أكياسا واحدة ٠

وقد اقترح استخدام الليبوسومات كأساس للعديد من طرق توصيل الدواء ، وخصوصا توصيل العقاقير الببتيدية ٠ وذلك لأنها تستطيع أن تحمى محتوياتها من الهضــم فى المعدة وبذلك تنقلها الى الأمعاء ، حيث

تمتص من هناك ، أو يمكن السماح بحقنها فى مجرى الدم ، حيث تحمل الى العضو المصاب • وهنا يتعرف العضو على الليبيدات ويمتصها بطريقة معينة (وهذه الطريقة تعتبر ناجحة مع الكبد حيث تميــل الى امتصاص الليبوسومات من الدم بطريقة عفوية) • والطريقة الأخرى ، وهى ان ارتباط الأجسام المضادة بسطح الليبوسوم تستطيع أن تربطه مع النسيج المناسب • وتميل الليبوسومات الى التراكم فى الأماكن الملتهبة وفى بعض الأنسجة المتورمة (ولا أحد السبب فى ذلك) وعلى ذلك فانها تعتبر مركبات تنقل نشطة بالنسبة للعقاقير المضادة للالتهاب والعقاقير المضادة للأورام •

وتعتبر الليبوسومات مفيــدة على وجه الخصــوص لهذا النوع من التطبيق حيث انهـــا مصنوعة من نفس المواد (الليبيدات) التى خارج الخلايا ، وعلى ذلك فانها أقل غرابة بالنسبة للجسم • وحجز أشياء داخل الليبوسومات يعتبر نوعا من الكبسلة ، وبناء عليه فانه يمكن استخدامها فى العديد من المجالات الأخرى ، وفى هذه الحالة تعتبر الليبوسومات غير مستحبة لأنها أقل ثباتا عن طرق الكبسلة التى أساسها بوليمر •

انظر الرسم رقم : ٣٣ •



شكل ٣٣ (الليبوسوم)

والأغشـــية السائلة عبـــارة عن شرائح رقيقـة تتكون من السوائل (مثل الشرائح التى تكون الأجسام الصلبة) والتى تكون ثابتة فى سائل آخر (عادة الماء) ٠ وعلى ذلك فان هذا السائل يجب ألا يتحلل فى الماء ، ومن المحتم أيضا ألا يتحول الى قطرات صغيرة ٠ ويوجد هناك العديد من أنواع الأغشية السائلة :

شرائـــح Langmuir-Blodgett : وتعتبر مـــن أغشـــية الســـوائل الحقيقية ، حيث انه لا يوجد شيء بداخلها سوى السائل (انظر موضوع شرائح Langmur-Blodgett) .

الأغشـــية المجمدة أو المســـندة : (انظر موضـــوع الأغشـــية السائلة المجمدة ــ ILM) ٠وفى هذه الحالة يتم اصطياد السائل فى شريحة رقيقة الى بعض المواد الصلبة ٠ وقد تكون هذه المادة بوليمر مسامى (مثل الزجاج ال Scintered) أو النوع النسيجى (مثل السليلليوز) ٠ ويملأ السائل مسام المادة ، وبذلك يكون سلسلة من الأغشية الدقيقة ٠

ويمكن أن تكون المواد المسندة من أغشية التبادل الأيونى (IEMS) ، واذا كانت المادة المسندة من المواد التى ترتبط بالايونات بقوة ٠ وعندما يتحلل شيء فى الجزء السائل من الغشاء ، فانه يتعلق بالجزء الصلب ٠ ويصبح هذا الجزء هو الأساس لطرق الفصل ٠

الأغشية السائلة الاســتحلابية (ELMS) : وفى هذه الحالة يتم خلط الجزء المائى والجزء السائل غير المائى مع منظف ٠ وهذا يجعـــل قطرات صغيرة من الماء فى الســـائل الآخر (أو الســـائل الآخر الموجود فى الماء) ثابتة ٠ وتكون النتيجة خليطا من الماء داخل قطرات السائل ، وهى نفسها داخل الماء ٠ وهذا هو الغشاء ، كما لو كان حاجزا بين مقدارين من الماء ٠

ويمكن استخدام الأغشية السائلة فى عدد من التطبيقات ٠ ويعتبر استخدامها الأساسى كقواعد لنظم الفصل (انظر فصل الأغشية السائلة)٠

انظر أيضا شرائح لانجمير بلدجيت ، ص : ٢٤٧ ٠

LIQUID MEMBRANE SEPARATIONS فصل الأغشية السائلة

الأغشية السائلة ، هى الطبقات الرقيقة من السائل التى لا تختلط بالماء ، من احدى جانبيها (ومن حيث المبدأ ، فانها قد تكون أيضا طبقات رقيقة من الماء ، مع بعض السوائل الأخرى على الجانب الآخر أيضا) • واذا استطاع شىء ما أن يتحلل فى السائل ، فانه حينئذ يستطيع المرور خلال الغشاء • وقد تكون هذه الأساسيات لفصل المواد التى تتحلل فى السائل من تلك المواد التى لا تتحلل • وبوضع المخلوط على أحد جوانب الغشاء ووضع ماء نقى على الجانب الآخر ، فان المركب القابل للاذابة يندمج عبر الغشاء ، بينما لا تندمج المركبات الملوثة •

وقد تأسست آليات فصل كثيرة معقدة حول هذه الفكرة • ويمكن تشريب الغشاء بواسطة جزىء حامل ، والذى يستطيع أن يمرر من خلال الغشاء أحد أنواع الجزىء بينما لا يمرر الأنواع الأخرى • وعادة فانها ترتبط بالجزىء المستهدف ، وتجعله قابلا للاذابة فى الليبيد (باعتباره جزيئا معقدا) ، بينما لا تستطيع جعله قابلا للاذابة فى الأحوال العادية • والمواد الكيميائية التى تستطيع القيام بهذه العملية ، قد تشتمل على بعض الأجسام المضادة البيبتيدية ، الكلاسيرينات ، الأثيرات التاجية ، أو السيكلودكسترينات • وناقل الجزىء الذى ترغبه يمكن أيضا أن يرتبط بناقل جزىء آخر (البروتون على سبيل المثال) : وتسمى هذه العملية « بالنقل المزدوج » ، وهى الطريقة التى تركز بها الخلايا الحية العديد من الجزيئيات داخل نفسها •

ويمكن استخدام نظم التبادل الأيونى أيضا مع غشاء سائل مدعم ، من خلال عملية التبادل الأيونى للغشاء (iem) •

LIVE VACEINES اللقاحات الحية

اللقاحات الحية هى لقاحات تحتوى على كائنات عضوية حية ، أو فيروسات سليمة ، فضلا عن الكائنات العضوية غير المنشطة (الميتة) أو المستخرجة منها • وتستطيع هذه اللقاحات الحية أن تحدث مناعة أفضل

لدى المرضى · لكن لها رد فعل خطـير ، بحيث انه ان لم يتم اضعافها تماما باحدى الطرق ، فانها تكون سببا فى احداث المرض · وقد استحدث علماء التقنية الحيوية أفكارا جديدة ، ودراسات بحثية لتطوير اللقاحات الحية فى عدد من المجالات · وبما أن اللقاحات الفيروسية قد تمت دراستها فى مبحث آخر ، (انظر viral vaccines رقم : ٢٨١) · ويمكن تطوير اللقاحات الحية البكتيرية فى عدد من الطرق ·

★ التوهين (attenuation) : تحتاج البكتيريا الى عدد من الجينات المعينة (جينات الخبث) ، حتى تكون قادرة على احداث المرض ، لكن هذه الجينات ليست ضرورية للنمو فى أنبوبة الاختبار : وعندما تنمو البكتيريا الممرضة خارج الخلايا العائلة لها ، فانها تميل الى الاستغناء عن جينـات الخبث عن طريق عملية التغير الاحيائى (mutation) · وتكون النتيجة بكتيرا موهنا ، والذى يسبب استجابة منـاعية مشابهة للنوع الأصـلى لكنها فى هذه الحالة غير ضارة · وفى العادة نحتاج الى عدة تغيرات احيائية للتأكد من أن البكتير قد أوهن تماما · واذا عرفت طبيعة الجينات الخبيثة (virulence genes) ، فان الجينات التقليدية والجزيئية يمكن استخدامها فى الاختبار من داخل التغيرات الاحيائية ، أو اتلاف هذه الجينات الخبيثة ·

★ استنساخ الجين (gene cloning) : والأسـلوب الآخر البديل هو وضع بعض الجينات الدليلية (key genes) من البكتير الممرض ، فى كائن عضوى آخر غير ضار · وقد تكون هذه هى تلك الجينات من الأجزاء السطحية من البكتير الممرض مثـل البروتينـات (pili) أو البروتينـات الناقلة ، والتى يستطيع الجهاز المناعى التعرف عليها · وتسمى الدرجة التى يكتشف بها الموروث المضاد (antigen) ، أو جزء خاص من الموروث المضاد (الجزء العلوى) عن طريق الجهاز المناعى ، وبالتالى كمية استجابة الجسم المضاد التى يعدها الجهاز المناعى ضد هذا الموروث المضاد ، بالمناعة الجينية (immunogenicity) · والجزء الدليلى لتصميم لقـاح أفضـل يأتى فى تقرير كيفية صنع اللقاح بدرجة عالية من المناعة الجينية ، بحيث انه يسهل التعرف عليه بسهولة تامة عن طريق الجهاز المناعى ·

وعند التلقيح بمثل هذه المادة ، فان الجهاز المناعى « يتعلم » كيفية التعرف على الجزيئات الاستنباتية المستخرجة من الجين الممرض ، دون الحاجة الى البحث فى كل الكائن العضـوى · وهذه الطريقة مشـابهة لاستنبات البروتين على هيئة لقاح ، لكن لها ميزة ، كونها جزءا من الكائن العضوى الحى ، فانها تستطيع أن تحفز الأجهزة المناعية الى احداث اكتشافات عبقرية من خلال استنباط ، أجسام مضادة جيدة ضدها ·

وقد تمت دراسة اللقاحات البكتيرية الحية ، من أجل القضاء على العدوى المعوية (enteric infections) ، وتتضمن الدراسة : تسوس الأسنان ، وبعض الأمراض الطفيلية .

المفاعلات الحيوية الحلقية LOOP BIOREACTORS

وتسمى أيضا بالمخمرات الحلقية ، هذه المفاعلات الحية التى تدور فيها المادة الجارى تخميرها بين خزان كبير وآخر صغير ، أو حلقة من الأنابيب . وتفيد الدورة فى خلط المواد ، ولكى تضمن ان الغاز الذى تم حقنه فى المخمر (وعادة يكون اما الأكسجين أو الهواء) قد تم توزيعه بانتظام على سائل التخمير . وتعتبر المخمرات أيضا مفيدة جدا لعمليات تخمير التخليق الضوئى ، حيث تسمح للكائن العضوى المخلق عضويا ، أن يمر عبر عدد كبير من الأنابيب الصغيرة ، حيث يستطيع الضوء أن يصل اليها فى سهولة تامة ، فضلا عن وضعها فى حجم واحد ، حيث ان الكائنات العضوية القريبة من الحواف هى التى تحصل على قدر كبير من الضوء فقط .

وتوجد أنواع كثيرة من المفاعلات الحلقية ، لكنها تنقسم الى تالك المفاعلات التى لها حلقة داخلية (مثل : مفاعل الخزان المتقلب ذى الأنبوبة الداخلية الساحبة) ، وتلك الأنواع التى لها حلقة خارجية . وبعض المخمرات (airlift) هى من ذلك النوع الأول ، حيث يقوم الضغط بعملية دوران المفاعلات ـ والمفاعلات التى يحقن فيها الأكسجين أو الهواء الى النصف الأعلى من المفاعل ، وهذا يقوم بدفع السائل من هذا الجزء الى أعلى ، وعلى ذلك يدفع التيار الوعاء . والمتغير الموجود فى جميع هذه المخمرات هو المفاعل الحلقى النفاث ، والذى من خلاله يتم حقن السائل العائد من الدورة بقدر من الطاقة العكسية باتجاه الخزان الرئيسى .

هذا يعنى أنه لا يدور السائل المعاد حقنه هنا وهناك فحسب ، وانما يقلب بقية محتويات الخزان الى أعلى أيضا . وتعتبر هذه ميزة ، حيث إن آلية إعادة الدورة تعتبر أيضا نظام تقليب ، وتستبعد الحاجة الى المقلبات والألواح المانعة .

وأحد الأنواع الشهيرة من المفاعلات الحيوية الحلقية ، هو مفاعل (air lift) ، أو ما يسمى بالمخمر ٠

انظر أيضا مخمر الرفع الهوائى ص : ٢٥ ٠

التألق LUMINESCENCE

التألق ، وهو انتاج الضوء بواسطة المواد الكيميائية ، يكتسب كل يوم استخداما متزايدا كنظام بطاقات الاختبارات التى أساسها الأجسام المضادة أو ال د ن أ ٠ وتعتبر اختبارات التألق ، مفيدة اذا تم اجراؤها فى صندوق مانع للضوء بطريقة دقيقة جدا ، فانها تعتبر بالغة الحساسية : وتستطيع أنبوبة مضاعف الفوتون أن تكتشف قدرا صغيرا من الفوتونات عندما يخرج عن طريق التفاعل ، ولذا فانها تقدم امكانية الكشف عن كميات ضئيلة من جزيئيات ال د ن أ أو الجسم المضاد ٠

وتوجد هناك طريقتان كبيرتان لتوليد الضوء باستخدام المواد الكيميائية :

١ ــ التألق الكيميائى : وهذه الطريقة تستخدم مجموعات كيميائية معينة والتى عندما تتفاعل تشع الضوء ٠ ويمكن ربطها بالعديد من المواد الكيميائية الأخرى (مثل البروتينات ، ال د ن أ) ٠ وتوجد أيضا مجموعات التألق الكيميائى ، والتى لها مجموعات فوسفاتية مرتبطة بها ٠ وهى بحالة لا تستطيع معها أن تتفاعل لتشع الضوء ، الا أنه عندما يتم تحفيز المجموعة الفوسفاتية ، فانها تصبح ذات تألق كيميائى فعال ٠ وهذا يسمح باستخدام التفاعل الكيميائى التألقى فى اكتشاف الانزيم الذى يخترق المجموعات الفوسفاتية ، مثل الفوسفاتاز القلوى الذى يستخدم على نطاق واسع (AP) ويستخدم ال AP غالبا كمجموعة تقرير بالنسبة للاختبارات المناعية الانزيمية (EIA) وباضافة التألق الكيميائى لمثل هذا الاختبار ، فان حساسيته تزيد بطريقة كبيرة ٠

٢ ــ التألق الحيوى : بعض نظم الانزيمات المتخصصة يمكنها توليد الضوء ، وباستخدام طاقة ال ATP (ثلاثى فوسفات الأدينوسين) للقيام بهذا العمل ٠ وتسمى هذه الانزيمات بالنجوم الانزيمية ٠ وأشهر الليوسفراز المستخدمة هى تلك المشتقة من البكتيريا ٠ وقد استخدمت أيضا الانزيمات المستخرجة من ذباب النار ٠

M

MAXICELLS الخلايا البالغة الطـول

الخلايا البالغة الطول ، هى خلايا بكتيرية ، لهـا تغير احيائى فى الجينات التى تنظم كيفية انقسام الخلية ، تحت الظروف « المناسبة » ـ والتى تحدث عادة عندما تكون درجة حرارة الوسط مرتفعة ، فانها تتوقف تماما عن الانقسام ، ومع ذلك فانها لا تتوقف عن النمو ، لذا فان النتيجة تكون خلية ميكروبية ضخمة ، وقد يكون هذا مفيدا ، حيث ان هذه الخلايا الكبيرة يصير فصلها عن الوسط سهلا ، عن تلك الخلايا العادية الصغيرة نسبيا : وعلى سبيل المثال تستقر هذه الخلايا خارج محلول النمو تحت تأثير وزنها ، فى فترة زمنية وجيزة ٠

والصورة الأخرى المتعلقة بهذا الموضـوع ، هى الخليـة المتنـاهية الصغر (minicell) ، ويعتبر هذا أيضـا انقسـاما آخر للخلية المتغيرة احيائيا ، وفى هذه الحالة وتحت الظروف « المناسبة » تنقسم الخلايا ولكن الانقسام فى هذه الحالة لا يتم من وسط الخلية ، ولكن على الأصح تنشطر الخلية من أحد الأطراف ، ولما كان ال ٠ د ٠ ن ٠ أ البكتيرى يظل بكامله فى الخلية الرئيسية ، فان الخلية المتناهية الصغر لن يوجد بها د ٠ ن ٠ أ وبنـــاء عليه فانها لن تستطيع تكوين أى ر ٠ ن ٠ أ جديد ، وحيث ان ال ر ٠ ن ٠ أ غير موجود بالخلية فانها بالتالى لن تستطيع تكوين أية بروتينات جديدة أيضا ٠ ومع ذلك فان هذه القاعدة يمكن أن تنكسر ، عندما تحتوى الخلية على أنواع معينة من البلازميدات ، التى يمكن أن تولج الى داخل الخلية متناهية الصغر ، ومن ثم فانه عندما يتحلل جميع ال ر ٠ ن ٠ أ المحجوز (trapped) ، فان البروتينـات الوحيـدة التى يمكن صنعها عن طريق الخلية المتناهية الصغر ، هى تلك البروتينات التى تصيغها الجينات فى البلازميد ، وهذه الخاصية تعتبر ذات أهمية كبيرة فى دراسات التعديل الجيـنى (gene expression) ، حيث انه عنـــد عزل الخـلايا المتناهية الصغر ، فان البروتينـــات التى يتم صنعها بواســطة البلازميد ، يمكن

فحصها دون الحاجة الى تنقيتها من كل البروتينات الأخرى ، التى يتم صنعها عن طريق الخلية البكتيرية العادية ٠

التعـــدين الحيـــوى MICROBIAL MINING

وهذا هو استخدام الكائنات العضوية الدقيقة (microorganisms) فى نزع المعادن ، وعلى وجه الخصوص الفلزات ، من الصخور ٠ انه ذلك التطبيق النوعى لعملية التعدين المائية الحيوية (biohydrometallurgy) ٠ ويتعلق موضوع التعدين الميكروبى باستخدام الميكروبات فى عملية نزع الكبرتة (desulphurization) ومن أجل العلاج الحيوى (bioremediation) انظر موضوعى : نزع الكبرتة ، ص : ٨٦ ، والعلاج الحيوى ص : ٤٥ ٠

وينحصر استخدام التعدين الميكروبى فى مجالين :

★ الترويق (leaching) : وهو اســـتخدام البكتيريا فى معـالجة الخـــدمات ، لتسـهيل التوصـل الى الفـلزات الموجودة بداخلها ٠ وهذه الطريقة تشتمل عـــادة على اســـتخدام البكتيريا فى اســتخلاص الفلزات باعتبارها أملاحا ذائبة ، والتى يمكن تنظيفها من أجل عملية الاستخلاص اللاحقة ٠ ومع ذلك فان هـــذه العملية قد تشتمل أيضـــا على عملية تجهيز مســبق للخامات (pre-processing) ، والتى ان لم تكن لا تستقطب الفلزات مباشرة ، فانها تسمح لها بالانفصال بطريقة أكثر سهولة ، عن طريق عملية التنظيف ، الطفو ، أو عملية تقليدية أخرى خلال خطوة تجهيز متقدمة (انظر موضوع الترويق رقم : ١٦٣) ٠

★ التقنيـــة (purification) : اســـتخدام الكائنـــات العضـوية الدقيقة أو مركبات الكائن العضوى الدقيق (microorganism components) فى فصل وتركيز الفلزات من المحاليل المخففة جدا ٠ ويطلق على هذه العملية أيضا بالامتصاص الحيوى (biosorption) ٠ انظر هذا الموضوع رقم : ٤٧ ٠

ويستـــخدم التعدين الحيوى المائى تجاريا فى استخلاص النحاس واليورانيوم من الخامات المنخفضة الرتبة (low-grade ores) ، خصوصـا بيريت النحـــاس (cufes 2) ، والكوفيتـليت (cus) ، والكالكوسنيت (cu2s)

واليورينايت (uo 2) • وعدد من الفلزات الأخرى (الأنتيمون ، الزرنيخ ، المولبيدينيوم ، الزنك ، الكادميوم ، الكوبلت ، النيكل ، والذهب) ، حيث يمكن استخلاص تلك الفلزات السابقة باستخدام البكتيريا ، لكن هذه المعادن لا تستخدم على نطاق كبير • وبكتيريا مجموعة العصويات الحديدية ومجموعة العصويات الكبريتية يتم استخدامها بكثرة في العمليات التي تشتمل على أكسدة الكبريتيدات •

وتستخدم العمليات الميكروبية أيضا في استخلاص البترول ، اما عن طريق تغيير خصائص البترول تحت الأرض (وخصوصا تغيير الأس الهيدروجيني – Ph) ، أو عن طريق انتاج « الطين » تحت الأرض • وهذا هو الاسم العام للمحاليل اللزجة التى تضخ فى البئر لاجبار البترول على الخروج الى سطح الأرض • ان المشكلة التى تقابلنا هنا هى الحاجة الى قدر كبير من الضخ لجعل المادة اللزجة تهبط الى قاع البئر فى الموقع الأول• وتهدف نظم التعدين الميكروبى الى ضخ بكتيرى عالى السيولة أسفل البئر ، الذى يخلق بعد ذلك بوليمرات خلوية خارجية ، لتخليق محلول كثيف تحت الأرض ، وتبدو هذه العملية معقولة نسبيا ، لكن تعوزها التجارب الحقيقية التوضيحية •

الناقلات الدقيقة MICRO CARRIERS

فى مجال التقنية الحيوية ، تعتبر الناقلات الحيوية بصفة عامة ، جزيئات صغيرة ، تستخدم كمادة مدعمة للخلايا، وخصوصا خلايا الثدييات (mammalian cells) ، فى المستنبت كبير الحجم • والخلايا الثديية عرضة للتهشيم ، عند ضخها وتقليبها ، بخلاف الخلايا البكتيرية ، لكنها تظل فى حاجة الى التزود بالغذاء عن طريق الأكسجين والمادة المغذية ، ويجب فصلها عن وسطها الاستنباتى عندما يحين الوقت لجمع المحصول •

وفي مستنبت الخلية الثديية ، تعتبر الناقلات الدقيقة ذات فائدة على وجه الخصوص للخلايا الاستنباتية التى تكون عند نموها الطبيعى مرتبطة بسطح صلب (اما أن يكون سطحا ملحقا أو سطح المستنبت ، كما هو الحال فى الخلية المعلقة) • والا فانها تحتاج الى مساحة طويلة مسطحة من السطح اللدائنى ، وتنمو الخلايا فوق سطح من الكرات البوليمرية

الصغيرة المصنوعة من اللدائن ، وبصفة خاصة ، البوليسترين ، الجيلاتين ، الكولاجين ، أو متعدد السكريات مثل الديكستران أو السليليوز • وتكون المساحة السطحية المعدة للنمو ضخمة بالفعل ، ويمكن معاملة الكرات مثل خلايا بكتيرية بالنسبة لعملية الترشيح والطرد المركزى الخفيف ، وحماية الخلايا من قوى القص التى تنشأ من عملية الضخ والتهوية • وتكون بعض الناقلات الدقيقة صلبة تماما ، والبعض يكون مساميا•والكرات المسامية لها مساحة سطحية أكبر من أجل نمو الخلايا ، وتستطيع الخلايا أن تنمو فوق هذه الكرات بالاضـــافة الى داخلها ، وبهذا تعطيها مزيدا من الحماية • بالرغم من أنه من الصعب رؤية الخلايا فى هذه الناقلات ، والذى يكون أمرا ذا أهمية عند الرغبة فى معرفة فيما اذا كان المستنبت ينمو بطريقة ســليمة •

والطريقة البديلة لنمو الخلايا فى الناقلات ، هو نمو الخلايا على هيئة كتل (aggregates) • وكتل الخلايا لها بعض النشاط الميكانيــكى على الناقلات الدقيقة ، لكنــه يكون لديها محتوى كبير جدا من الخلية لقدر معين من المادة الصلبــة • بالرغم من أن جعـــل الخلايا تنمو فى كتل ، قد يكون أكثر صعوبة من جعلها تنمو على أسطح بوليمرية معالجة بطريقة مناسبة •

الكائنات العضــوية الدقيقــة MICROORGANISMS

توجد هنــاك سلســلة كبيرة جدا من الكائنات العضــوية الدقيقة المستخدمة فى التقنية الحيوية •

وقد ذكرت أ• كولاى وخميرة البيرة فى أماكن عدة فى هذا الكتاب • الا أن هناك سلسلة أخرى من الكائنات العضوية ، يتم استخدامها كثيرا فى التقنية الحيوية •

الكائنــات العضوية ، وفى الواقع كل الحياة ، يتم تقســيمها الى prokaryotes (وهى الكائنــات العضــوية التى لا توجد بها نواة بالخلية) و eukaryotes (وهى الكائنات العضوية التى توجد بخلاياها نواة)• وتعتبر الحيوانات ، النبات ، والفطر جميعها من الكائنات التى توجد بها نواة فى خلاياها ، وتعتبر البكتيريا والبكتيريا العتيقة من النوع العديم التنوى • وتنقسم البكتيريا الى بكتيريا ايجابية وبكتيريا سلبية •

وتعكس هذه الأسماء فيما اذا كانت جدران خلاياها سوف تمتص الصبغ (جرام) ، لكن التقسيم الذى تمثله يعتبر نوعا أساسيا تماما ، وتعتبر الكائنات العضـوية الموجبة والكيمياء العضـوية الوراثية مختلفين تماما . بالرغم من أنهما تبدوان متشابهتين تماما تحت الميكروسكوب .

وقد تكون الكائنات العضوية الدقيقة على شكل كرة (كوكاى) ، على شكل قضيب ، أو من خيوط طويلة جدا والتى تسمى بالهيفة (hyphae) وقد تكون هذه الهيفة اما متفرعة أو غير متفرعة : وفى احدى الحالتين ، فانه يكون من الصعب غالبا أن تنمو فى مجتمعات لأن التقليب المطلوب لتوصيل المادة الغذائية الى جميع الهيفات يؤدى الى كسرها . والكائنات العضوية التى تنمو فى خيوط طويلة أو مثبر تسمى بالبكتيريا الخيطية .

وتنقسم الكائنات العضوية الدقيقة أيضا الى هوائية (والتى تنمو فى وجود الهواء) واللا هوائية (التى تنمو دون الحاجة الى الأكسجين) . وقد تكون هذه الكائنات اما اختيارية أو الزامية : والكائنات العضوية الهوائية الاختيـارية ، قد تستخدم الهواء أو لا تستخدمه : والكائنات العضوية الهوائية الالزامية ، يلزم لها استخدام الهواء من أجل النمو . بينما يتم قتل الكائنات العضوية اللاهوائية الالزامية بواسطة الأكسجين .

ومن بين الكائنات العضوية الأكثر شيوعا والتى تم التنويه عنها هى :

المنضجات (Aspergillus) :فطـريات خيطيـة ، اسـتخدمت فى الهندسة الوراثية فى حالات قليلة ، واستخدمت أيضا فى انتاج حمض الستريك عن طريق التخمير .

العصـويات الخفيـة (bacillus subtilis) : وهو البكتير الموجب الذى يتم استخدامه على نطاق واسع كعائل استنساخ ، وخصوصا بالنسبة الى البروتينات التعديلية أو الافرازية . والأنواع التى تعطل أى نشاط بروتاز تم تطويرها ، والتى نتيجة لذلك لا تحلل منتجها البروتينى عندما تفرز فى وسط التخمير .

كانديدا يوتيـلز (candida utilis) : وهو نـوع من الخمائر ، ويستخدم هذا الكائن العضوى فى عمليات التخمير لانتاج المواد الكيميائية .

كلوستريديوم استوبيوتايليثوم (clostridium acetobutylicum) : بكتير استخدم فى الماضى لانتاج الأسيتون والبيوتانول بواسطة التخمير ، ويستخدم حاليا كمصدر للانزيمات Estchericia coli ويتم اختصارها عادة الى أ . كولاى لسهولة حفظها ، وهو من أنواع البكتيريا السالبة المتعددة

الإستخدامات ، اذ يستخدم فى العديد من عمليات التقنية الحيوية ، وتعتبر جيناته هى أفضل الجينات المعروفة عن أى كائن آخر ، حيث ان معظم جيناته معروفة وتم سلسلة حوالى ٣٠٪ منها • وتعتبر الى حد بعيد من أفضل الخلايا العائلة فى أبحاث ال د ن أ المعالج • وتستخدم أيضا فى عمليات التخمير لصنع العديد من الأحماض الأمينية والمنتجات الأخرى ، حيث انهـــا تنمو على ركائز عديدة ورخيصـــة ، وتنمو بسرعة ، ويمـــكن استغلالها وراثيـــا لتجميع العديد من المواد الكيميائية المختلفة • وتعتبر أيضا لها استعمالات كيميائية متعددة وغير ممرضة تماما (مع استثناء بعض الأنواع والتى من الواضح انها لا تستخدم فى التقنية الحيوية) •

البينسيليوم (penicillium) : مجموعة من الفطريات الخيطيـــة ، تستخدم أساسا لانتاج المضادات الحيوية البنسيلية •

Pseudomonas : مجموعة من بكتيريا التربة التى لهـــا قدرات كيميائية متنوعة للغاية ، وقد استخدمها علماء التقنية الحيوية فى العلاج الحيوى •

Saccharomyces : مجموعة من الخمائر ، خميرة الجعة ومخمرات ، وخميرة الخبز ، وهى بذلك تعتبر من أهـــم الكائنـــات العضـــوية الدقيقة المستخدمة • وتســـتخدم هذه الخميرة أيضا فى أبحاث ال د ن أ المعالـــج ككائنات سوية التنوى ، ومن ثم يعتبر لها نفس نوع التركيب الوراثى مثل الانسان ، وتفرز البروتينات بطريقة مشابهة وهكذا ، لكنها غالبا ما تكون سهلة التخمير مثل البكتيريا •

الاستربتومايسينات • وهى من أنـــواع البكتيريا الموجبـــة والتى تستخدم فى انتـــاج سلسلة من المواد الكيميائيـــة ، خصوصا الأجسام المضادة • وقد تم استخدامها أيضـــا كعوائل فى الهندسة الوراثيـــة ، الى حد ما لاستغلال طرقها فى المضادات الحيوية التخليقية •

لما نوه أيضا فى مواضع مختلفة بالكتاب عن Agrobacterium tumefaciens, Thiobacillus والعضويات الحديدية (المستخدمة فى التعدين الميكروبى) ، و Methnococcus (البروتين وحيد الخلية) •

التصنيف الأمن للكائنات العضوية المجهرية

MICROORGANISM SAFETY CLASSIFICATION

أحد الاهتمامات الرئيسية بالتقنية الحيوية ، هو فيما اذا كانت آمنة • ولما كانت معظم التقنية الحيوية تشتمل على الاستغلال الوراثى ، الاختيار ، أو الاستخدام التشريحى للكائنات العضوية المجهرية ، وانتاجها المطرد بكميات كبيرة ، فان بعض هذا الاهتمام يترجم الى اهتمام بأمان المقياس الصناعى لعلم الاحياء المجهرية •

معظم الشروح ونظم التشغيل التى تتناول الكائنات العضوية المجهرية، يتم التوجه بها الى علماء الميكروبولوجيا وهم العلماء الذين يتعاملون مع الجراثيم لانتاج اللقاحات • وهكذا فان العديد من البيانات الارشادية ، والتى تفسر الكيفية التى يجب أن تعالج بها الكائنات العضوية المجهرية فى مجال التقنية الحيوية ، تشتق جميعها من الأمثلة الطبيـة • ومنظمة الصحة العالمية ليست لديها أية أدلة على أن الكائنات العضوية المستغلة وراثيا ، يصاحبها مصدر خطر كبير عن الكائنات الأخرى ، ولم تكتشف أية حالات أصيب فيها أحد العمال المتعاملين فى مجالات المعامل أو المجالات الصناعية ، بالعدوى نتيجة تعامله مع الكائن العضوى المهندس وراثيا •

ان نظام تصنيف الخطر الناشىء من الكائن العضوى المجهرى ، ومن ثم تقرير كيفية احتواء هذا الخطر ، هو عن طريق تصنيف الكائن العضوى من حيث احتمال هروبه ، الكيفية التى يكون عليها اذا ما عاش بعد هروبه، ومدى الضرر الذى يقع منه اذا عاش هذا الكائن • ولكل دولة قوانينها الخاصة التى تنظم بها كيفية حدوث ذلك : والجدول التالى يلخص بعضا من هذه الاجراءات •

المعهد	الخطورة : الأدنى	المخاطر الميكروبيولوجية العادية	الخطر الكبير على الفرد فقط	الخطر الكبير على الفرد والمجتمع
ACDP*$_{\alpha}$ + ACGM +	مجموعة ١ ـ	مجموعة ٢ ـ	مجموعة ٣ ـ	مجموعة ٤ ـ
EFP +	رتبة ١	رتبة ٢	رتبة ٣	رتبة ٤
WHO	مجموعة i	مجموعة ii	مجموعة iii	مجموعة iv

★ اللجنـة الاستشارية للجراثيم الخطيرة (المملكة المتحدة) + الاتحاد الأوروبى للتقنية الحيوية ، والذى له نفس المجموعة مثل الخدمات الصحية العامة للولايات المتحدة (PHS) .

+ ــ اللجنة الاستشارية على التعديل الوراثى (المملكة المتحدة) ·

اذا كان هناك كائن عضوى خـارج منطقة رتبة / مجموعة ، فانه حينئذ يمكن احتواؤه بواسطة عدة طرق فيزيائية أو بيولوجية ·

ويراقب عدد من اللجان القومية للأمان هذا الملوث المناسب المستخدم فى تطبيقات التقنية الحيوية على الكائنات العضـوية فى كل رتبة (حتى لو لم تكن هناك حاجة فى الصناعات الأخرى للملوث لنفس هذه الكائنات العضوية على الاطلاق) ·

انظر أيضا المحتوى الطبيعى ، ص ٦٥ ، الغرفة النظيفة ، ص : ١١٨ ، المانع الطبيعى ص : ٣٠٦ ·

الاكثار المعملى الدقيق MICROPROPAGATION

وهذا هو المصطلح المستخدم فى الانتاج النباتى المستخدم فى الطرق التقنيحيوية لزراعة عدد كبير من النباتات من أجزاء نباتية صغيرة جدا · وتكون فى الغالب من خلايا وحيدة باستخدام طرق النسيج الاستنباتى · ومن حيث الجوهر فان النبات المرغوب يتم تقطيعه الى عدد كبير من الأجزاء الصغيرة جدا (والتى تكون أحيانا خلايا وحيدة ، وأحيانا عناقيد مكونة من عدة آلاف من الخلايا) ، ويجرى استنباتها · وتضبط ظروف المستنبت بحيث تنمو الخلايا حتى تصل الى نسيج لين (Callus) ، وهو عبارة عن كتلة من الخلايا تشبه الى حد كبير القالب الصغير · ثم يتم تحويل ظروف المستنبت بحيث يتطور النسيج اللين الى جنين نباتى صغير (انظر الأجنة الوراثية) · وعندما ينمو هذا الجنـين الى درجة منـاسبة ، فانه يمكن زراعته على أنه نبات صغير · وفى بعض التقنيات ، يتم وضع الجنين فى غلاف واق بحيث انه يبذر ، وبذا تصبح لديه درقة مشابهة للبذور التى تنتج بطرق الزراعة التقليدية ·

ان من مميزات الاكثار المعملى الدقيق ، أنه يمكن انتاج كميات كبيرة من النبات فى فترة زمنية وجيزة ، وان النبات يكون جميعه متطابقا وراثيا عادة · ومن عيوب هذه الطريقة أنها تحتاج الى مهارة مكثفة ، ومن ثم تعتبر

أكثرة تكلفة عن الزراعة التقليدية ، وعلى ذلك فانه يطبق فقط على النباتات التى تمت فيها تجربة الظروف المناسبة لاستنبات الخلية ٠

بالرغم من ذلك ، فان من العيوب الرئيسية ، أثناء مرحلة النسيج اللين، ان النسيج النباتى قد تحدث له اعادة ترتيب وراثية خطيرة، والتى تنحصر غالبا فى مضاعفة عدد الكروموسومات أو فقد أجزاء من الكروموسومات ، أو حتى الكروموسومات كلها ٠ وهذا يكون باعثا على ظاهرة تنوع الاستنبات الجسدى (somaclonal variation) ٠

انظر أيضا تغير استنساخ الخلية الجسدية ، ص : ٣٦٣ ٠

البيولوجيا الجزيئية MOLECULAR BIOLOGY

معظم أعمال التقنية الحيوية تبنى على الأقل من جزء من البيولوجيا الجزيئية ٠ ولكن ما هو المقصود بالبيولوجيا الجزيئية ؟

ان البيولوجيا الجزيئية ، وعلمها التوءم الجينات الجزيئية ، قد بدآ فى أواخر الأربعينات بين مجموعة من علماء البيولوجى الفيزيائيين الذين تحولوا الى بيولوجيين ، والذين كانوا يبحثون عن أسلوب جديد للتغلب على المشاكل الأساسية للحياة ٠ ورأى علماء الكيمياء الحيوية فى ذلك الوقت (وكما يرى العديد من علماء الكيمياء الحيوية فى الوقت الحالى) القضاء على النظم المعقدة عن طريق تفكيكها وتحليل كل الأجزاء بمنتهى الحرص بلغة الكيمياء الحيوية ٠ وبدلا من أن يستخدم العلماء النظم البسيطة التى يستطيعون أن يروها ويحللوها ، الا انهم استخدموا الوراثة كأداة أولية لهم ٠ وكان النظام الذى اختاروه هو آكل البكتيريا (bacteriophage) ، ومن ثم كان العديد من مؤسسى الوراثة الجزيئية أعضاء شبه رسميين فى مجموعة الآكلات (phage group) .

وبدأ العمل الوراثى يجنى النتائج بسخاء خلال ثلاث سنوات ٠

أولا : قام بفتح جميع المجالات الجديدة فى الوراثة ــ تلك الوراثة عند المستوى الجزيئى فضلا عن موروثات الكائن العضوى ككل التى كانت لها أبحاث متخصصة سابقة على ذبابة الندى (drosophila) ، النباتات ، وهكذا ، أو الكيمياء الحيوية الوراثية للبكتيريا والفطريات ٠ ومن ثم فقد

سمح هذا بالتالى للباحثين بأن يبدءوا فى حل غموض الشفرة الوراثية ، واستنتاج بعض آليات تركيب البروتين ، الخ ٠

ثانيا : والأكثر أهمية ، أنه أعطى مصداقية لمجال جديد من التفكير في البيولوجيا ٠ ويعتبر هذا الطريق الآن من طرق التفكير الراسخة ، وتصور الأسس الجزيئية للبيولوجيا على أنها مركبة من أجزاء مبنى قابل للفهم ، حيث تصب أجزاؤه جميعها فى بعضها البعض ، وتلتقى وتخرج من بعضها بطرق محددة ٠ وفى حين أن الانزيم فى فترة الخمسينات كان يكتب فى معادلة ، أصبح فى التسعينات يظهر نقطة ملونة على شاشة الكمبيوتر ٠ وأصبحت الجزيئيات التى تحدد أسس الحياة أكثر واقعية وأكثر أهمية ٠ وأصبحت الحياة آلة فريدة ، وان التعليمات التى تلقن لهذه الآلة تتم عن طريق ال د ، ن ، أ ، ومن ثم أصبح ال د ن أ يمثل المركز للكثير من البيولوجيا اليوم ٠ ان هذا الأسلوب لفهم النظم الحية على أنها بلوكات فريدة والتى سميت بالبروتينات والموروث تم تسميتها « بالليجو الجزيئى » ٠

ثالثا : أعطانا عمل مجموعة الآكلات الأدوات الأساسية لتقنية ال د ن أ المعالج ٠ وهكذا ، جاءت الانزيمات التقليدية ، ال د ن أ ليجاز ، والعديد من متجهات الاستنساخ بطريق مباشر من وريثات البكتيريا الآكلة ٠

وعلى ذلك فان البيولوجيا الجزيئية ليست علما بالمفهوم الذى يدرس الجزيئيات أو البيولوجيا ــ ان الكيمياء الحيوية ، علم التشريح ، علم الأمراض ، وعلم الجراثيم تقوم بهذا العمل أيضا ٠ انها طريق أكبر لعمل البيولوجيا ، وكل من طريقتى التفكير والحصول على الأدوات للقيام بالتجارب ٠ انها على حسب مقولة توماس كن ، نموذج (Paradigm) ، وقد تكون أيضا نموذجا خاطئا ــ (وبعد أن كان اعتقاد علماء الكمبيوتر ان الذكاء كان شبيها بالليجو أو برنامج الكمبيوتر قرابة أربعين عاما ، فإنهم الآن ينحون تجاه التفكير بأنه ليس شيئا من هذا النوع) ٠

ان توحيد القدرة على استغلال ال د ن أ كمادة كيميائية مشتركة والتفكير فى النتيجة بلغة برامج الكمبيوتر أو الليجو ، قد أرست كثيرا من قواعد البيولوجيا الحديثة ، وبالتالى الكثير من التقنية الحيوية ٠

الحساب الجزيئى MOLECULAR COMPUTING

يعتبر الحساب الجزيئى مجالا رياديا فى العلوم الجزيئية ، الذى اشتمل على بعض أفكار التقنية الحيوية ، ويقصد بهذا المصطلح صنع أجهزة

حسابية أو الكترونية من الجزيئيات المفردة ، أو مجموعات صغيرة من الجزيئيات • ان الحديث بخصوص المحولات (switches) التى تم صنعها من بروتين الجزىء الفردى ، قد أدى الى أجهزة الحاسبات التى تفوق قدرتها قدرات الانسان ، والتى يمكن وضعها فى علبة كبريت • ويبدو ان هذا العمل يعتبر ضربا من الخيال ، ولكنه قد يكون تأمليا كما يبدو •

أولا : ان البروتينات التى تم استخدامها فى بناء الانماط ذات الحجم الصغير جدا على أسطح الرقيقة الصغيرة (microchip) فى المجال البحثى • ان هذه الرقائق لم تكن رقائق وظيفية ، لكنها أظهرت ان البروتينات يمكن استخدامها فى المساعدة على بناء أجهزة أشباه الموصلات الأكثر تقليدية ، لأنها يمكن أن تجمع ذاتيا المصفوفات المركبة للجزيئيات على سطح يمكن استخدامه فيما بعد كأساس لاشتقاق الخصائص الالكترونية للرقيقة • وقد ظهر فى أوائل عام ١٩٩٢ ان طبقــة بروتينية فوق الكترود ، تعمل مثل الديود ، والتى تعتبر جزءا بسيطا حساسا من الدائرة المنطقية •

ثانيا : ان العديد من البروتينات تؤدى خصائص نقل الشـــحنة وتحويل الشحنة ، والتى يمكن من خلال فهم متعمق لخصائص البروتينات بصفة عامة استخدامها لاعطــاء بعض أشــكال قدرة التشغيل المعلوماتية لجهاز شبه موصل •

ثالثا : ان شرائح لانجموير بلدجيت ـ وهى شرائح رفيعـــة من الليبيدات ـ تعرف على أنهـــا جزء أســاسى من الخصـــائص الكهربية للخلايا العصبية ، والتى يمكن تجهيزها تماما فى المعمل • وتدخل بروتينات الخلايا العصبية فى الشريحة الليبيدية التى تحول قدرة الشريحة بالسماح بمرور الايونات ، والتى تعتمد على نوعية الايونات الأخرى الموجودة فى المجـال الكهربى الذى تعرض له • وقد تم تطـوير هـذا الى مرحلة بناء الشرائح ، ووضع البروتينات بداخلها ، وتوضيح الخصائص الكهربية للبروتين ، والتى تعتبر مشابهة لوضع الترانزستورات فى الثلاثينات •

ان الحساب الجزيئى كان مصطلحا شائعا منذ سنوات قليلة ماضية ، لكنه استعيض عنه الآن بالتقنية النانوية (جزء من ألف مليون جزء) ويعتبر هذا مصطلحا نسبيا ، لكنه يعنى المقياس الجزيئى الهندسى أكثر مما يعنى الالكترونات • ان الفكرة التى يستشهد بها كثيرا ، هى فى استخدام الغواصة الرقيقة التى يمكن حقنها فى جسم المريض لتضريف الشرايين المسدودة بواسطة تصلب الشرايين (atherosclerosis) • ويستطيع البيولوجيون توفير بعض من هذه العناصر (على سبيل المثال ، أصغر دافع

لولبى فى العالم وهو الزائدة السوطية لبكتير) · بالرغم من ان هذه المادة من مواد القرن الحادى والعشرين بالتحديد · الا أن الميكانيكا الدقيقة ، تبنى منشآت هندسية على رقائق السيليكون ، تعمل على مقياس اعشار الميكرومتر فضلا عن مقياس النانومتر المئوى الذى تحتاجه التقنية النانوية ، والذى القى الضوء على منتجات قليلة محددة تماما مثل مقاييس الضغط والاجهاد · ان نجاح الميكانيكا الدقيقة فى ميادين قليلة لا يضمن ان تكون الالكترونات الجزيئية أو التقنية النانوية حقيقيـــة في السنوات القليلة القادمة ·

الرســومات الجزيئيــة MOLECULAR GRAPHICS

ويقصد بهذا المصطلح ، عرض الأشكال الجزيئية ، وعادة على شاشة الكمبيوتر · وقد اكتسبت هذه الطريقة شعبية كبيرة بسبب تطبيقها على تصميم الدواء المنطقى · وتأخذ الرسومات الجزيئية الوصف الذى يتم به ترتيب ذرات جزىء فى الفضاء من قاعدة البيانات ، وترسم صورة لما سيكون عليه الجزىء ، وعلى سبيل المثال اذا تم صنع الجزيئات من كرات مصمتة أو لصق رفيع (وهو الرباط بين الذرات) · وفى العـادة فان الرسومات الجزيئية لا تقوم بحساب بنية المركب ·

ولما كان المخ البشرى بالغ الروعة فى حفظ الأنماط للصور المركبة ، لكنه يفتقر الى رؤية الأنماط فى مجموعات كبيرة من الاعداد ، فان الرسومات الجزيئية هى الأسلوب المثالى الذى يسمح للناس برؤية التماثلات الموجودة فى التركيبات الموجودة بين الجزيئيات ، وان يروا أيضا امكانية توافق جزيئين مع بعضهما تماما · ويعتبر هذا بالتالى مفيدا عندما يكون ذلك جزءا من برنامج التصميم المنطقى للدواء ، الذى يحاول العالم ايجاد الجزىء الذى يتناسب مع بنية معروفة لموقع نشط لانزيم، أو موقع الربط الهرمونى لمســتقبل ·

وتنتج حزم الرسومات الجزيئية غالبا صورا بالغة فى الروعة كجزء من خرجها ، والذى يكون تبريرا آخر للسمعة الطيبة لمادة العلاقات العامة لشركات التقنية الحيوية والدوائية · وطرق العرض الأكثر تعقيدا ، يمكن ان تنتج الصور المجسمة التي يستطيع ان يستغلها المستخدم كما لو كان

فى غرفة مليئة بأجزاء الجزىء الذى يستطيع أن يقلبه بين يديه ، ويعتبر هذا نوعا من التفاعل الكمبيوترى المسمى ب الحقيقة التقديرية . (Virtual reality)

انظر أيضـــا الكيمياء الحسابيـــة ص : ١٢٣ ، تصـــميم الدواء المنطقي ص : ٣٣٥ ·

النمــوذج الجزيئى MOLECULAR MODELLING

وهو استخدام الكمبيوتر فى عمل نموذج لما تبدو عليه الجزيئيات · وفى أحـد أطراف سلسلة التقنيات ، تكون الرسومات الجزيئية ، التى تعتبر الرسومات الثلاثية الأبعاد لما سيكون عليه الجزىء ، وعلى سبيل المثال ، اذا كانت الذرات كرات مصمتة · وفى الطرف الآخر فانها تظلل الى كيميـاء حسابية ــ وهى حساب ما تكون عليه الخصـائص الفيزيائية والكيميائية للجزىء · وفى العادة تنتهى الى النهاية الرسومية للمطياف ·

وباستخدام النموذج الجزيئى ، فان برامج تصميم الدواء المنطقى ، تستطيع ان تحسن سلسلة من التركيبات الجزيئية المختلة للدواء ، والتى قد تتلاءم مع موقع نشـط لانزيم ، وبتحريكها على شاشـة الكمبيوتر ، يتقرر أيها الذى يناسب فعلا الموقع تماما · وتستطيع النمذجة الجزيئية ان تضيف صقلا لرسم الصورة بواسطة حساب التميؤ (وهى الدرجة التى ترتبط بهـا الأجزاء الفردية للجزىء مع جزيئيات الماء المجاورة) وتوزيع الشحنة عبر الجزىء · وتؤثر هذه أيضا فى الكيفية التى ترتبط فيها الجزيئيات ببعضها البعض ·

الأجسام المضادة أحادية الاستنســاخ MONOCLONAL ANTIBODIES

الأجسام المضادة التى تنتج فى الدم يتم صنعها من عـدد كبير من الخلايا اللمفاوية المختلفة (خلايا ب) · وتصنع كل خلية من الخلايا ب جسما مضادا وحيدا ، لذا فان الأجسام المضادة التى تتعرف على أى موروث مضاد معين هى خليط من الجزيئيـات · ويسمى هذا الخليط بجسم مضاد متعدد الاستنساخ : ستحضر جسما مضادا الذى يتفاعل مع

موروث مضاد واحد فقط ، ولكنه بالرغم من ذلك يكون مشتقا من العديد من خلايا ب المختلفة (كلونات) • وفى حين ان ذلك يعتبر مفيدا للجسم ، الا أنه يعتبر مشكلة بالنسبة الى عالم التقنية الحيوية الذى يريد مواد محددة لكى يتعامل معها • الأجسام المضادة احادية الاستنساخ هى السبيل الى ذلك • هذه الأجسام المضادة يتم صنعها من كلون واحدة من خلايا ب والتى تم عزلها وتجميدها من أجل النمو فى الأنابيب الزجاجية • وقد أدى اختراع طرق انتاج الأجسام المضادة أحادية الاستنساخ ، الى أن يفوز قيصر ميلستين بجائزة نوبل • ولم يطلب مياستين (ولا المجلس الطبى الذى قدم التمويل لأبحاثه) ، براءة اختراع لاجراءات عمل الأجسام المضادة أحادية الاستنساخ •

وتولدت الأجسام المضادة احادية الاستنساخ كالآتى :

التحصين ـ فأر (فقط) يتم تحصينه بالموروث المضاد المستهدف • ويتم ذلك عن طرق حقن الموروث المضاد ، أحيانا بواسطة مادة أخرى (مادة اضافية لجعل الدواء أشد تأثيرا) لتحفيز استجابة الجهاز المناعى (انظر التحصين) •

استئصال الطحال من الفأر (Splenctomy) ، ويعتبر الطحال مصدرا مركزا للخلايا ب ، حيث تتم ازالته •

الاندماج ـ ويتم اندماج الخلايا اللمفاوية مع خط خليـة مخلد • وهذا يجعلها تخلد ، أى أنها سوف تنمو الى الأبد فى المستنبت •

الاستنساخ (cloning) : وضع الخلايا المندمجة عند تركيزات منخفضة جدا داخل ينابيع الطبق المتعددة اليـنـابيع • ويحتوى كل ينبوع فى المتوسط على خلية واحدة فقط بداخله ، وبذلك يكون فى كل خلية فى المتوسط مستنسخ (Clone) ، أى أنه مشتق من خلية واحدة • وهذا يضمن لك انك تحصل على خط خلية نقى • ويصطلح على تسمية هـذا الخط من الخلايا ب hybridoma .

الاختيار ـ ويتم فرز المستنسخات بأى من الطرق للبحث عن المستنبت الذى ينتج الجسم المضاد المناسب ضد الموروث المضاد الذى نرغب فيه •

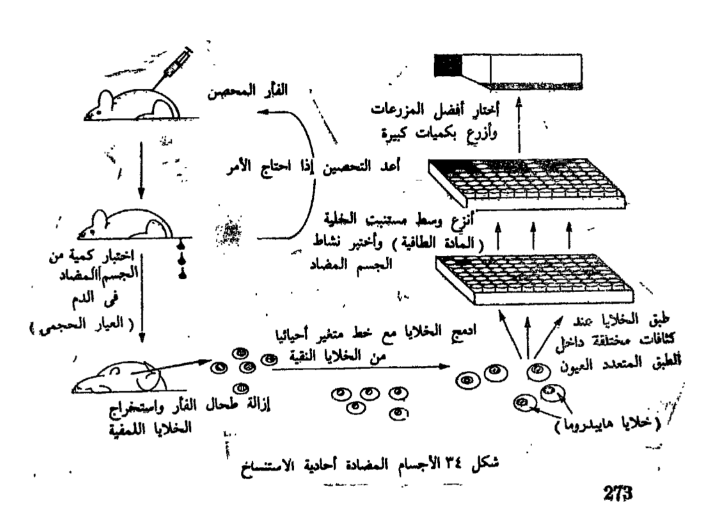
والجسم المضاد المناسب هو ذلك الجسم المضـاد الذى يرتبط مع الموروث المضاد بشدة (وبلغة الكيمياء أن تكون له قرابة بمقدار ٩٨١٠ أو أفضل من ذلك) ، ولا يرتبط بطريقة واضحة مع أى شىء آخر ، وتكون الرتبة المناسبة والرتبة الفرعية (IgG, IgG, etc.) بالرغم من ان الاختيار الدقيق للجسم المضاد سيعتمد على أى الأغراض التى يرغب العالم فيها •

واذا كان الجزيء المستهدف ، جزيئيا صغيرا جدا (مثـــل جزيء الدواء) ، فعند حقنه في الفأر ، فإنه نادرا ما يحدث استجابة للجسم المضـــاد • فى هـــذه الحالة يرتبط الجزيء كيميائيا بالجزيء الأكبر ، الذي يكون عـــادة بروتينـــا وغالبا زلال مصـــل اللبن (BSA) ، أو الهيموسيانين ذا الثقب الرخوى (KLH) ، بحيث يستطيع الجهاز المناعى أن يراه • ويسمى الجزيء الصغير فى هذه الحالة ب Hapten .

وتستخدم معظم تطبيقات التقنية الحيوية الأجسام المضادة احادية الإستنساخ ، الا اذا قيل انهم يســـتخدمون النوع الطبيعى الذى يتم الحصول عليه من دم الحيوانات المحصنة ، والتى تسمى الأجسام المضادة متعددة الاستنساخ •

انظر أيضا الأجسام المضادة ص : ٣٣ ، الرباط ص : ٤٧ •

انظر الرسم : ٣٤ •



شكل ٣٤ الأجسام المضادة أحادية الاستنساخ

انتاج الأجسام المضادة أحادية الاستنساخ
MONOCLONAL ANTIBODY PRODUCTION

يمكن انتاج الأجسام المضادة تجاريا عن طريق عدد من الطرق التى تعتمد على حجم الانتاج ·

كسائل استسقاء زقى فئرانى ـ يمكن حقن الفــأر بواسطة خط الخلية ال hybridoma الذى يصنع الجسم المضاد احادى الاستنساخ · وهذا السائل الاستسقائى لدى الفئران (والذى يحيط بالرئتين) أو بلازما الدم يتم جمعه ، وتتم تنقية الجسم المضاد منه ، وتعتبر هذه من الطرق البسيطة التى لا تتطلب اشتراطات لمستنبت معقم · بالرغم من انها لا تتطلب وسائل حيوانية ، وتنتج حوالى ٥٠ ملجم/للفأر · وعلى ذلك فانها تستخدم بتوسع لانتاج الأبحاث الحجمى ·

طرق مستنبت النسيج : طرق مستنبت النسيج التى يتم استخدامها فى عمل الهايبردوما فى المقام الأول ، يمكن استخدامها فى صنع الجسم المضاد ــ النسيج الاستنباتى العتيق ، أى ما يترك من الوسط عند ازالة الخلايا يعتبر مصدرا للجسم المضاد · بالرغم من ان هذا نادرا ما يكون فعالا فى انتاج أكثر من ١٠ ملجم من الجسم المضاد ·

مخمرات الخلية المعلقة : وقد استخدمت التقنية الحيوية التقليدية فى زراعة خلايا الهايبردوما بطريقة حجمية · وعلى سبيل المثــال ، تملك شركة CELLTECH عدد ١٠٠٠١ مخمر من نوع (AIRLIFT) والتى تستطيع أن تنتج ١٠٠ جـــم من الجسم المضاد من خلال تخمير لمدة أسبوعين مع الهايبردوما · وتعتبر هذه تقنية مشابهة للتخمير الميكروبى المتوسـط الحجم ، وقد يكون السبب فى ذلك أن الخـــلايا الثديية تعتبر حساسة جدا للمواد الكيميائية ، وتغير درجة الحرارة ، القص (السحق) ، وبعض المشاكل البيئية الأخرى ، يعتبر من الصعب كثيرا العمل بطريقة يعتمد عليها ، بالاضافة الى انها تكلف الكثير فى الوسط الاستنباتى المكلف ·

مفاعلات الخلية المجمدة : الأنواع العديدة من مفاعلات الخلية المجمدة قد استخدمت فى صنع الأجسام المضادة احادية الاستنساخ بحجم عدة جرامات · ومن أشهر هذه المفاعلات هو مفاعل الليفى المجوف · وتعتبر الجرامات القليلة من الجسم المضاد كافية لعدة ملايين من الاختبارات لكى تستخدم من أجل التشخيصات الطبية ، على سبيل المثال ، وبذلك توفى معظم الاحتياجات التجارية ·

البكتيريا : تقنية ناشئة ، وتشتمل على استخدام البكتيريا — فى انتاج الأجسام المضادة • ويجب وصل جينات التسلسلات الخفيفة والثقيلة داخل احدى البكتيريا ، لكنه عندما يحدث ذلك ، فان الحشرة تعتبر من السهل جدا زراعتها عن الخلايا الثديية • ويجعل هذا أيضا الهندسة الوراثية للاجسام المضادة الكميرية أو المؤنسة بطريقة أسهل ، حيث ان تقنية الاستنساخ الضرورية التى تقوم بهذا تتم داخل البكتريا أ• كولاى •

انظر أيضا تركيب الجسم المضاد ص : ٣٥ ، الأجسام المضادة ذات الصفة الواحـــدة الســـائدة ص : ١٣٢ ، الأجسام المضـــادة أحادية الاستنساخ ص : ٢٧١ •

البـــــواعث MOTIFS

لا تعتبر البروتينـــات ، ولا سلسلة ال د ن أ عشـــوائية • فاذا ارادت الطبيعة ان تخلق بروتينا لكى يؤدى شـــيئا ما ، فانها تبدأ بالبروتينات الموجودة بالفعل لتفعل شيئا آخر ، يكون عادة نقل أجزاء من الجينات المناسبة لصنع الكائن الجديد • وهكذا تبرز بعض خيوط معينة من القواعد أو الأحماض الأمينية على نحو غير متوقع مرة بعد أخرى فى الجينات المختلفة والبروتينات • وتسمى هذه الظواهر بالبواعث • وتكون عادة واضحة بسبب أنهم يحـددون أن بعض أجزاء الجزىء له وظيفـة محددة • وعلى ذلك فان بواعث ال zinc finger فى البروتينات ، تفترض ان البروتين له قطاع يرتبط بال د ن أ • وبالمثل في دافع ال TATAA فى ال د ن أ يكون مفترضا من المنشط التسلسلى فى الخلايا سوية التنوى •

وتعتبر البواعث مشـــابهة للتسلسلات الاشارية فى البروتينات • بالرغم من ان التسلسلات الاشارية يكون المقصود بها ان تقرأ بواسطة الخلية • وقد تكون للبواعث دلالة وظيفية ، لكنها قد تكون ذات أهمية فقط لانها تعطى عالم التقنية الحيوية مفتاح اللغز لما يقوم به جزء خاص من موروث البروتين • ومن بين التسلســـلات الإشـــارية المعروفة تلك التسلسلات الرائدة التى تؤدى الى افراز ، تسلسل رائد آخر ذلك الذى يعاون البروتين كغطاء من الجسيمات الحالة و Endoplasmic Reticulum

والتعاقب الرائد الذى يرسل البروتين الي نواة الخلية ، تعاقب الناقل الواقف الذى يشبك البروتين فى غشاء الخلية ، وهكذا ، ولما كان قادرا على قراءة التعاقبات الاشارية فانه يكون أيضا مساعدا ، كما تعطى مفتاح اللغز حيث تكون الخلية فى البروتين المعين ، يقصد بها الافاضة ، ومن ثم الشكل الذى تكون عليه وظيفتها · وتعتبر التسلسلات الاشارية مهمة فقط للبروتينات (بالرغم من انها تشفر في ال د ن أ بطبيعة الحال) حيث يمكن ان توجد الدوافع التسلسلية في ال د ن أ أو البروتين ·

اختبارات التحول الوراثى MUTAGENICITY TESTS

توجد هناك سلسلة من الاختبارات تستخدم النظم البيولوجية لكى ترى فيما اذا كانت المركبات يمكنها ان تحدث التغير الاحيائي · وقد دار الجدل حول المواد الكيميائية التى يمكنها أن تسبب التغيرات الاحيائية ، حيث ان لديها قابلية أيضا لاحداث السرطان للانسان ، تلك العلاقة الارتباطية التى وجد بصفة عامة انها حقيقية · ونظم اختبار الخلية الوحيدة الرئيسية هى :

اختبار Ames : سمى بهذا الاسم بعد بروس امز ، وهذا الاختبار عرض صفات salmonella التى تحمل جينات خاصة الى مادة كيميائية · واكتشفت متغيرات احيائية جديدة كالبكتيريا التى تستطيع ان تنمو بدون ان توفر لها ال histidine « التغيرات الاحيائية السوداء » · ويعتبر هذا الاختبار واحدا من مجموعة الاختبارات القياسية المطلوبة من أجل اختبارات التحول الوراثى للمنتجات ·

اختبار اللدن SOS : وهذا هو اختبار بكتيرى بديل والذى يكشف متى يكون للبكتيريا أ · كولاى انزيمات اصلاح ال د ن أ نشطة · وتنشط الجينات التحولية انزيمات معينة والتى تقوم باصلاح العطب فى ال د ن أ ، والاختبار الذي يستخدم التأثيرات الجانبية لهذه الانزيمات في اكتشاف نشاطها · لا يعتبر مقبولا بصفة عامة ·

اختبار النوية الميكروبية : ويبحث هذا الاختبار فى الخصائص الانحرافية للكروموسومات (تكوين القطع الصغيرة من المادة الجينية خارج النواه والتى تسمى بالنوية المكروية في الخلايا الثديية المنزرعة ، والتى تكون عادة خلايا مبيض همستر الصيني (CHO) .

وقد قال امز فى الآونة الأخيرة بنفسه ان معظم اختبارات التغير الوراثى ، والتى تشتمل على نظام اختباراته ، تعتبر غير مناسبة لصحة الانسان ، حيث ان ٩٩٪ من التغيرات الجينية والمواد المسببة للسرطان التى تتعرض لها تأتى من الظروف الطبيعية وليس من المصـــادر التى صنعها الانسان ٠

النشــوء الأســطورى MYTHOGENESIS

نجحت التقنية الحيوية بطريقة بالغة الوصف فى ان تجذب اليها العلماء والاستثمار ٠ وقد حدث هذا بالرغم من ان بعض شركات التقنية الحيوية فى طريقها للانحلال ، ويوجد العدد القليل الحقيقى من منتجات التقنية الحيوية التى لم تكن موجودة هناك منذ عشر سنوات مضت ٠ ان التفسير العقلانى تماما لهذا هو ان معظم التقنية الحيوية يعتبر موجها الى المسائل الطبية ، وهذه التى تاخذ وقتا طويلا فى الحل ، تعتبر أفكارا عظيمــة وتحـــديات اجتمـــاعية ، وقد تجنى فوائد عظيمــة لأصحابها ٠ وتفسير آخر هو أن هذا الذى ينظر اليه نظرة أكثر عمقا ، وان السر فى جاذبية التقنية الحيوية هو انها تعطى أمالا لتحقيق الأحـــلام القديمة ، وبلغة ال jungian التجسيد الطبيعى للطراز الخرافى البدائى ٠

وهكذا فقد أخذ على التقنية الحيوية بأنها تعد باطالة العمر من خلال العقاقير الطبية التى تعتبر موضوعية وطبيعية (كل من منتجات الايض والعلاجات الحيوية) ، خلق الرجال العمالقة المعقولين ظاهريا ، خصوصا فى المجالات الرياضية ، التناسل بدون الجنس ، الاستنساخ البشرى (وهـــكذا كلا نوعى الخلود والحيـــوية للأطفـــال الذين يعتبرون امتدادا لآبائهم) ، الحيوانات البرية الحديثة مثل الكميرات والعمالقة وهكذا ٠

ويعتبر هذا بالمعنى الحرفى هراء ــ الحيوانات الكميرية تشبه أية حيوانات أخرى ، الفئران العملاقة أطول بنسبة ٣٠٪ من الفئران العادية ، وان تناسل الانسان لم يكن أبدا يختص بالعناية التشريعية ٠ بالرغم من ان هذا يعتبر القضية ٠ اذا استبصرت التقنية الحيوية بمفهوم واع ، مثل فتح الأبواب الى هذا العالم من الأحلام الخرافية ، فانها حينئذ سوف تجذب وتطرد بقوة أكثر من كونها مجموعة من العلماء يصنعون النقود من المهارة فى صنع البيرة ٠ وفى اجتماع تم فى منتصف عام ١٩٩٢ فى

المملكة المتحدة ، ضاع بريق كل ما انجزه العلم الجاد عندما اعدت صحيفة جادة تقريرا عن عالم ادعى انه يستطيع انتـــاج جبن بطعم القرنبيط ، وبالطبع لم تنشر الصحف غير الجادة أخبار هذا الاجتماع بالمرة . ولماذا كل هذا التوضيح ، عندما يكون المقصود منه فقط مجرد دعاية ومثلا لما قد يكون ممكنا الاتيان به عن طريق الهندسة الوراثية ؟ لأن « allfood » ، الطعام الواحد الذى يكون كل ما تحتاجه للأكل ، له جذور خرافية قوية ترجع قديما الى الامبروزيا الاغريقية والمنانا البابلية ، وأى شىء آخر يقترحه العلماء الذين يعملون على مثل هذا ال allfood يعتبر أكثر جذبا للاهتمام حتى لو كان هراء ، أكثر من هؤلاء الناس الذين يموتون بسبب الايدز

وقد يعتبر هذا مهما للعلم ولصناعة التقنية الحيوية ، حيث إنها تفترض ان كثيرا من الحملات الدعائية التى تشن لكسب الرأى العام لقبول منتجات التقنية الحيوية ، قد تعتبر انها مبنية على أسس وهمية ، وبالتالى لا تقنع العديد من الناس . والتى تكون فى الواقع منتجا مضادا . وبالقاء الضوء على الاهتمام الجماهيرى بالحقائق الدنيوية أكثـر من الصـــور الخرافية ، فان علماء التقنية الحيوية ، قد يقللون من اقبال الجمهور على التقنية الحيوية . وفى دراسة عن الموقف الأوروبى من التقنية الحيوية والتى أجريت عام ١٩٩٠ قد تؤكد هذا الموضوع ، ببيان انه كلما عرف أهل البلد الكثير عن التقنية الحيوية من خـــلال التعليم وأن الحكومة والصناعة تضعان يدا فى يد ، كان الناس ضدها أكثر .

N

NAMES أسماء

أحد أهم مجالات التنافس القوية لبدايات التقنية الحيوية ، هى ايجاد الاسم المناسب . فبالاضافة الى تلك الأسماء الواضحة ('Monclonal Antibodies Inc.', Affinity Chromatography Ltd') فان أسماء شركات التقنية الحيوية يتم تجميعها من سلسلة كبيرة من الوحدات القياسية . وتبدأ بواحدة من المقاطع التالية :

Bio : جزء أساسي تقريبا . ويقصد به كل ما يتصل بالحياة .
Immu- أو Immuno : ويقصد بها كل ما يتصل بالجهاز المناعى ، وعادة كل ما يتصل بالأجسام المضادة . Hyb- أو hybro- ويقصد به عادة ما يتصل بالتهجين الـ د ن أ . ويمكن أن ينسب الى صنع الأنواع المهجنة . وشركة Hybritech لم توسم بميسم صاحبها هنا ، وهى متخصصة فى التعامل مع الأجسام المضادة .

Trans- : بمعنى عبر ، وهى تقترح تعددية العمليات الانضباطية ، وتعتبر الجينات العابرة حالة خاصة .

Eco- : لا تحتاج الآن الى أى تقديم ــ وتختص بأى شىء متصل بالبيئة 'ecological' .

Agro أو Agri- : وتختص بكل ما هو متعلق بالزراعة

Myco- : تختص بكل ما هو متعلق بالفطر .

Onco- تختص بكل ما يتعلق بالسرطان .

Cyto- : تختص بكل ما يتعلق بالخلايا (ويقصد بها عادة الخلايا الثديية) .

Gen- : تختص بكل ما يتعلق بالجينات ، ومن ثم الـ د ن أ المعالج .

-Enz أو Enzo : تختص بكل ما يتعلق بالانزيمات ·

وتنتهى باحد المقاطع التالية :

gene أو -gen : أى شىء يتعلق بالجينات ·

-zyme : كل ما يتعلق بالانزيمات ·

-med أو -medix أو -medic أو -medics : تشتمل جميعها على تطبيق فى صناعة الرعاية الصحية ·

-tech : واضحة وغير ضرورية ·

-probe : اما أن يكون شيئا متصلا بمجسات ال د ن أ ، أو شيئا متصلا بالتشخيصات الطبية ، وفى الحقيقة كلاهما ·

-clone : توحى بتقنية ال د ن أ المعالج ·

ويمكن أن تتضمن الأسماء « علوم » ، نظما ، أو تقنية تضاف الى نهاية الاسم · واذا احتوى الاسم على العديد من الكلمات ، فان الكلمة المركبة من الحروف الأولى والتى تكون جديرة بالذكرة تعتبر مفيدة مثل DNAX, ABC, الخ ·

عامل الغذاء العصبى NEUROTROPHIC FACTOR

اسم عام لعامل نمو عصبى معين ، أى جزيئيا (يكون عادة بروتينا) والذى سيشجع الخلايا العصبية على النمو أو لاصلاح العيوب · انه استخدامها الأساسى باعتبارها تستعمل كعقاقير لتساعد المرضى على التغلب على الضرر الذى يلحق بالعصب نتيجة اصابة الرأس أو العمود الفقرى ، الأمراض المنحلة ، مثل تصلب الأنسجة المضاعف ، أو مرض ال Alzheimer أو الشيخوخة · ومن بين عوامل النمو العصبية :

عامل النمو العصبى (NFG) وهو أول عوامل الغذاء العصبية التى يتم اكتشافها ·

Neurotropin-3 (NT-3) وهذا هو العامل الذى يولد أهمية خاصة ، لأنه قد يحتوى على امكانات علاجية للأمراض العصبية المنحلة مثل تصلب الأنسجة المضاعف أو مرض ال Alzheimer .

عامل الغذاء العصبى الهدبى (CNTF) والذى يعتبر مشابها للمعامل NGF ، لكنه يستهدف فى هذه الحالة خلايا المخ •

معامل نمو الجرثومة الليفية الأساسية (bFGF) الذى باتحاده مع ال NGF قد يساعد فى اعادة توليد أعصاب الجهاز العصبى المركزى لبعض الدراسات الحيوانية •

أمراض جـديدة NEW DISEASES

وحيث ان لها الشكل الرسمى للتقنيات القوية والجديدة فى مجال التنظيـم ، فان علماء التقنيـــة الحيـوية يبحثون دائما عن طريق جديدة لاستخدامها • احدى هذه الطرق هو تحديد المرض الذى لم يتحدد من قبل، أو ذلك المرض الذى يعتقد الآن انه أكثر خطورة من ذى قبل ، وتطوير علاج له ، وبالطبع فان العلاج موجود حاليا ، والذى يشكل صعوبة عند التفكير فى تطوير نوع جديد ، ويقبله الجمهور • ومن بين الأمراض الحادة والتى نوقشت كأهداف للحلول الآتى :

أى مرض فيروسى (حيث لا توجد عقاقير فعالة مضادة للفيروس) • وخصوصا مرض الايدز (انظر موضوع الايدز) ، بالاضافة أيضـــا الى الآتى :

التهاب الكبد ، وهو المرض المدمر للكبد (والفيروسات A,B,C تم تشخيصها جيدا بينما الفيروسات D, E فانه جار التعرف عليها ، بالاضافة الى الأســـباب البيئية للمرض مثل الكحول واساءة استعمال الملينات) •

مرض القوباء البسيط ، وخصوصا مرض القوباء التناسلى والذى يعتبر خطيرا بالنسبة للمواليد الجدد ، اذا حملوا العدوى من أمهاتهم ، ويعتبر أيضا مرضا غير مستحب للبالغين •

الخلية الجرثومية المتضخمة (CMV) وهو فيروس يسبب الحمى التناسلية فى الأطفال والبالغين ، ويوجد بشكل كامن فى نسبة ٦٠٪ فى الأشخاص الطبيعيين • وهذا المرض ليس من الخطورة حتى نكفل له علاجا جديدا لمعظم الناس ، لكنه قد يسبب مرضا حقيقيا لهؤلاء المرضى الذين لا يعمل جهازهم المناعى بطريقة صحيحة ، وخصوصا بالنســـبة لمرضى الايـــدز •

ومرض جديد في الأخبار هو :

مرض LYME : مرض بكتيرى مضعف ، تسببه البكتيريا المحدثة لمرض السفلى Borrelia burgdorfei والذى تم التعرف عليه فى عام ١٩٨٢ ويصيب حاليا الآلاف من المرضى . ومطلوب له لقاح .

تثبيت النتروجين NITROGEN FIXATION

يعتبر النتروجين من من مواد الغذاء الأساسية الكبيرة (وهو الشيء الذى نحتاج الى كميات كبيرة منه فى غذائنا) لكل الكائنات الحية . ويشكل غاز النتروجين نسبة ٨٠٪ من الهواء الجوى بالرغم من ان النباتات والحيوانات لا تستطيع ان تحول هذا النتروجين الى بروتين ، وبدلا من ذلك فانهم يعتمدون على أشكال أخرى من النتروجين : الامونيا والنترات بالنسبة الى النبات ، والبروتينات والأحماض الأمينية بالنسبة للحيوانات . والقليل فقط من الكائنات العضوية هى التى تستطيع تحويل النتروجين الجوى الى هذه الأشكال النتروجينية ، والتى يمكن تمثيلها فى الجسم (امتصاصها) بسهولة ، فى عملية تسمى بتثبيت النتروجين . ويعتبر المعدل الذى يمكن امداد النتروجين المثبت به أحد العوامل المحددة فى نموها وانتاجهـا .

ومن الكائنات المثبتة للنتروجين البكتيريا . وبعضها يعيش حرا فى التربة ، والبعض يعيش مع النبات بطريقة تكافلية (تبادل المنفعة) وهذا النوع من البكتيريا هو الأكثر اهمية لدى علماء التقنية الحيوية ، بالرغم من أن الكائنـات العضـوية التى تعيش طليقة مثـل البكتيريا الأزوتية و Klebsiella ، يعتبر من السهل تناولها فى المعمل ، ولذا فان معظم الباحثين يفضلون استخدامها . والكائنات العضـوية التكافلية المثبتة للنتروجين تعيش فى عقد جذور القليل من النباتات ، وتقوم بتحـويل النتروجين الجـوى الى أمونيا مقابل الامداد بأحماض C4 ، التى يصنعها النبات من ثانى أكسيد الكربون . والجينات التى تشفر عن الإنزيمات التى تثبت النتروجين ـ الجينـات nif ـ والتى قد تم استنساخها وتحديدها بشيء من التفصيل .

الجينات العقدية ، والتى تحث النبات على صنع العقد التى تعيش فيها البكتيريا ، تعتبر أقل تحديدا ، لكن الموضوع يولى دراسة مكثفة .

وقد جرب علماء التقنية الحيوية عدة طرق لتثبيت النتروجين من أجل الزراعة بطريقة أكثر فاعلية ٠

وهناك أنواع قليلة فقط من المحاصيل النباتية (البقول ، البرسيم ، الارز ، الترمس) تقوم بتثبيت النتروجين من خلال البكتيريا التكافلية bradyrhizobiom التى تعيش فى جذورها العقدية ٠ والبعض الآخر غير البقولى يثبت النتروجين ، لكنها لا تستخدم بتوسع كمحاصيل ٠ واحد المسارات الأخرى لجعل النباتات قادرة على تثبيت النتروجين هو عن طريق حث البكتيريا العضوية للعيش فى النباتات الأخرى ، عن طريق البكتيريا فى النباتات فى النسيج الاستنباتى أو عن طريق هندسة مستقبت الخليـة السطحية لخلايا الجذور النباتية ، بحيث تمتص البكتيريا فى هذه الجذور بنفس الطريقة التى تتم مع الفول والبرسيم ٠ ويعتبر هذا المسار ناجحا بطريقة مناسبة بالنسبة لمستوى المعمل ٠ وهناك مسار آخر تم تعليمه منذ عشر سنوات مضت وهو حقن جينات ال nif الى النباتات نفسها بحيث انها لا تحتاج الى البكتيريا على الاطلاق ٠

ويعتقد الآن أن هذا المسار لا يبدو أنه سينجح ، حيث ان البكتيريا تقدم المزيد من الآلية الانزيمية أكثر من كون الجينات nit تقوم بمجرد تحويل النتروجين ، وتقوم الجذور أيضا بتوفير بروتينات معينة (مثل الهيموجلوبين البروتينى ، الليجاموجلوبين) والتى تعتبر أجزاء مهمة فى عملية تثبيت النتروجين : ان العقد ليست مجرد أوعية مجهولة للبكتيريا ٠

والاستخدام الأيسر للتقنية الحيوية يكمن فى انتاج البقوليات الملقحة لزيادة انتاج التربة من البكتيريا العضوية حول البقل النامى ٠ ولما كان على كل نبات ان يلتقط البكتيريا من التربة (لا توجد بكتيريا فى البذور) ، فان تثبيت النتروجين يمكن تحديده بواسطة بمعدل اصـابة الجذور النامية ٠ وعلى هذا فانه عند اعطاء التربة جرعات ، أو تغليف البذور قبل زراعتها مع بكتيريا مناسـبة يمكن ان يعطى معدلا جيدا من التثبيت ٠ (ويعتبر هذا موضع جدل فيما اذا كان فعالا من الناحية الاقتصادية أم لا) ٠

والمدخل البديل لذلك هو عن طريق تحسين فاعلية البكتيريا التى تقوم بتثبيت النتروجين ٠ وقد حاولت شركة Bio Technica هندسـة ال Rhizobium meliloti فى عام ١٩٨٨ ، والتى كان يوجد لها العديد من نسخ الجين لأنزيم النتروجين بدلا من نسخة واحدة كالمعتاد ٠ والنتروجيناز هو الانزيم الذى يأخذ بالفعل جزيئيات النتروجين من الهـواء ، ويقوم بشطرها ٠ وقد استخدم البكتير المهندس فى اصابة البرسيم الحجازى ، ولما لم يعط نتائج بزيادة المحصول ، فقد توقفت التجربة ٠

واذا كان تثبيت النتروجين سيحرر النبات من الاعتماد على نترات التربة ، فلماذا لا تثبت جميع النباتات نتروجينها الخاص بها ؟ ان السبب في ذلك هو ان تثبيت النتروجين يحتاج الى قدر كبير من الطاقة الايضية ، لذا اذا كان هناك سبيل آخر للحصول على النتروجين للنبات (أو في الواقع للبكتيريا) حينئذ سوف تحصل عليه طالما كان هناك مورد في الطاقة الكافية · وهذا ليس واضحا ، لذلك فانه يجعل النبات الذى لا يقوم عـــادة بتثبيت النتروجين ، يقوم بهـــذا العمـــــل ، فان ذلك سيؤدى الى انقاص المحصول بدلا من زيادته ، حيث انه سيحول قدرا من الطاقة بعيدا عن انتاج الأجزاء القابلة للأكل من النبات وقدرا الى تثبيت النتروجين الذى سيجعل القليل منه من أجل النمو ·

O

OLIGONUCLEOTIDES — النيــكلوتيدات

قليلات النيكلوتيدات ، هي جزيئيات د ن أ قصيرة (أو ر ن أ نادرة)، تحدد عادة على انها بطول ١٠٠ قاعدة أو أقل • وهذا هو طول ال د ن أ الذى تســتطيع آلة تخليق ال د ن أ (مخلق ال د ن أ ، مخلق قليلة التنوى ، أو الآلة الجينية) أن تصنعه مرة واحدة ولا يزال عندها قدر كبير من المنتج • وتحدد قليلات التنوى عادة بواسطة مصدرها اذا تم صنعها ميكانيكيا فانها تعتبر قليلة التنوى • واذا تم استنساخها فانها تعتبر جينا أو مجسا جينيا •

وتسمى قليلات التنوى عادة بأطوالها • التسمية التى تلى المركب الكيميائى المستقل الجزيئيات (monomer) – المركب المزدوج الصيغة الجزيئية (dimer) – المركب الثلاثى الصيغة الجزيئية (trimer) حتى المخطط العاشر (١٠ قواعد) • وأمام ذلك يكون اسم قليلة النيكلوتيد عبــارة عن طوله كعدد متبوع باللاحقة « mer » • وعلى ذلك فان قليلة التنوى ذات ال ١٧ قاعدة تسمى (« 17-mer ») ، وتنطق سبعة عشر جزءا •

وتســـتخدم المخلقات د ن أ الاتوماتيكية سلسلة من التفاعلات الكيميائية لكى تبنى سلسلة ال د ن أ ، قاعدة فى كل مرة • ويتكون كل تفــاعل من أربع خطوات ، حيث ان الكيمياء ترغب فى أن تتأكد من أن قاعدة واحدة فقط تضاف فى كل مرة ، ولذا فعند بناء ٥٠ قاعدة قليلة تنوى (٥٠ – جزءا) ، فان ذلك يتطلب ٢٠٠ خطوة من خطوات التفاعل • ومن الواضح اذا كانت احدى هذه الخطوات غير كافية ، فان الكفاءة الكلية ستكون ضعيفة – وهذا هو السبب فى ان تخليق أكثر من ١٠٠ قاعدة يعتبر أمرا صعبا للغاية • ومعظم الآلات الجينية تعتبر اتوماتيكية تماما ،

ولذا فان كل ما يجب ان يفعله عالم التقنية الحيوية ، هو ان يصنف تسلسل ال د ن أ المطلوب ، ويجمع ال د ن أ ٠

وقد أصبحت قليلات التنوى مهمة بالنسبة لعالم التقنية الحيوية لثلاثة أسباب :

انه يمكن ربطها سويا لتكوين أطوال من ال د ن أ التى تستطيع ان تعمل كجينات تخليقية كاملة (انظر التخليق الجينى) ٠

انها يمكن ان تستخدم كمجسات د ن أ للعديد من الدراسات الجينية ٠ وفي هذه الحالة فانها تعتبر مفيدة بصفة خاصة حيث انها تستطيع التمييز بين الصبغيات للجين التي تختلف بفارق قاعدة واحدة فقط ٠ ومثل هذه القليلات التنوى تسمى بقليلات التنوى ذات الصبغة النوعية (ASOs) ٠

وتعتبر مشاعل لتقنية ال PCR المستخدمة على نطاق واسع ٠

الجينـات الورميـة ONCOGENES

الجينات الورمية ، هى الجينات التى يعتقد انها ضرورية لتطور السرطانيات ٠ ويوجد عدد كبير منها ، كما هو متوقع من اختلاف الأنواع السرطانية ، فانها تعمل بعدة طرق مختلفة ٠ ويوجد معظمها فى الخلايا العادية مثل بروتينات الأورام الجينية (Protooncogenes) ، أى تلك الأنماط الجينية التى تعتبر لطيفة ، وهى فى الواقع ضرورية للنمو الطبيعى للجسم ، وتقوم عملية التغير الاحيائي بتحويلها الى أورام جينية ضارة (maligen) ٠ ويوجد أيضا المضادات للأورام (والتى تسمى أيضا بالجينات الخبيثة الخامدة) ، وهى الجينات التى من وظيفتها العادية خمد النشاط الجينى الذى قد ينشط نمو السرطان ٠ واذا تغير ورم جينى ضار احيائيا ، فانه يطلق نشاط جين آخر وبذلك يسرع تطور المرض ٠

وتعتبر الأورام الجينية ذات أهمية كبيرة بالنسبة لعالم التقنية الحيوية ، بسبب اهمية السرطان ، الذي يسبب انتشار الأمراض والتعريض للموت فى المجتمعات الغربية ٠

ويوجد العديد من الأبحاث الطبية البيولوجية وبرامج التنمية التي تقوم بعلاج وتسكين آلام السرطان ، ومن ثم فهي مهمة بطريق مباشر أو غير مباشر لمنع تأثير الأورام الجينية • ويعتمد هذا الأسلوب على الورم الجيني المستخدم • وتصنع بعض الأورام الجينية بروتينات والتي يمكن اكتشافها خارج الخلايا أو داخل الدم ؛ وهذه البروتينات يمكن ان تكون علامات خبيثة tumour markers ، بمعنى أنها العلامات التي تبين المكان الذي ينمو فيه الورم الخبيث • وبالتالي يمكن استخدامها في تشخيص السرطان أو في توجيه العلاج البيولوجي الى الخلية السرطانية وبهذا تقضى عليه بطريقة محددة • والأورام الجينية التي تعمل داخل الخلايا فقط لا يمكن استخدامها كعلامات خبيثة في هذه الطريقة • ومن الأورام الجينية التي تناولتها الأبحاث :

erb : عائلة من البروتينات التي يكون فيها الـ erb-B2 مصاحبا لسرطان الثدي •

myc : بروتين يوجد في نواة الخلية ، وهو من أول الأورام الجينية التي تم تحديدها (انظر أورام الفأر) ص : (٢٨٨) •

fos : بروتين نووي •

neu : بروتين غشائي والذي يكون مشابها للمتقبل بالنسبة لعوامل النمو : ويعتقد ان شكل التغير الاحيائي يشابهه متقبل عامل نمو الخلية الذي يكون مرتبطا دائما بعامل نموه ، أي يكون دائما يعطي الخلية اشارة النمو •

ras : بروتين غشاء الخلية الذي يكون مصاحبا بسلسلة الانزيمات الغريبة البروتينية ، مجموعة معقدة من الانزيمات التي تنظم العديد من وظائف الخلية في النمو والتمييز •

tat : وهو جين من فيروس نقص المناعة البشري والعديد من الفيروسات الارتجاعية •

والعديد من الأورام الجينية لها حروف استهلالية • وعلى ذلك فانه يوجد c-myc الجين الخلوي ، v-ras (طائفة من ras المكونة للسرطان الفيروسي) ، H-ras (وهو الجين البشري لكي يميز من عدد من المثليات الموجودة في الأنواع الأخرى) •

اورام الفــار ONCOMOUSE

الورم الجينى ، هو مصطلح شبه عامى للفأر العابر للجين الذى له ورم جينى غريب موضوع في مادته الوراثية · أول نموذج لأمراض العابر للجين ، الورم الجينى (أو myc-y-mouse ») ، قد تم تطويره فى جامعة هارفارد لكي يمثل صورة كيفية أحد الأورام الجينية ، myc gene ، يساعد على احداث السرطان · وقد وصــل الجين مع منشط من فيروس ثديى خبيث ، الذى يجعل الجين يعدل بروتينه بطريقة معينة في الغدة الثديية فضلا عن الانتظار الى التغير الاحيائى الذي يقوم بتحويل ال myc gene الى جين فعال ، وتكون لأورام الفأر العابرة للجين نسخة جاهزة من الجين المتغير احيائيــا ، وبذا يطور السرطانات الثدييــة بمعدل مرتفع جدا · وهذا بالتالى جعل نموذجا مفيدا لكل من اكتشاف النتائج الأخــرى التى تقود الى السرطان ومن أجل تطوير استراتيجيات العلاج · ونتيجة لذلك منحت جامعة هارفارد براءة الاختراع لأورام الفأر ، وهى المرة الأولى التى يعطي فيها حيوان براءة اختراع ·

انظر أيضا الجينات الورمية ص : ٢٨٦ ·

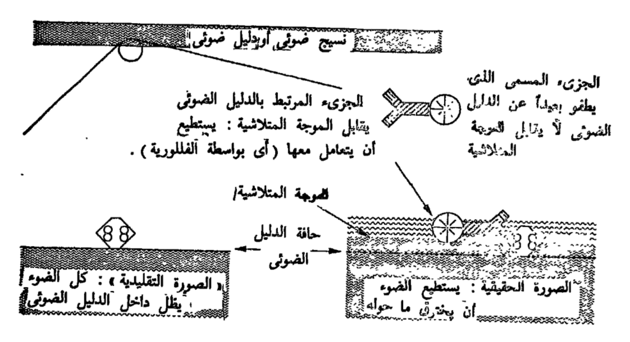
الحساسات الحيوية الضوئية OPTICAL BIOSENSORS

نوع من الحساس الحيوى حيث يكتشف تأثير الكيماويات فى الجهاز الحيوى باستخدام الضوء مفضلا ذلك على الكيمياكهربية · وهناك العديد من النظم التى طورت تجاريا فى السنوات القليلة الماضية · وتبنى جميعا على الأسس التالية :

الموجات المتلاشية : عندما يتم اصطياد الضوء بطريقة نظرية داخــل مادة ليفية ضوئية أو منشور ، فانه بطبيعــة الحال يتسرب جزء منه الى العالم الخارجى · ويسمى الضوء المحجوز داخل المصيدة بالموجة المتلاشية ، لأنه فى الحقيقة ليس موجودا هناك على الاطلاق حسب نظريات الضوء الكلاسيكية · واذا وجدت مادة كيميائية هناك تستطيع أن تمتصه ، فانه حينئذ يمتص · لأن الموجة المتلاشية تحدث بعد النسيج الضوئى أو المنشور تماما · وهكذا فبقياس امتصاص الموجة المتلاشية ، فانه يسمح لنا بأن نكتشف متى يلتصق شىء ما بسطحنا الضوئى فى مقابل التراكم الحر فى المحلول ·

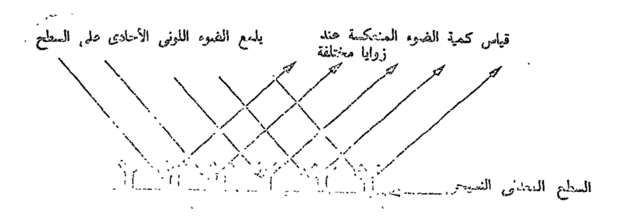
واذا كان نسيجنا الضوئى مغطى بجسم مضاد ، فانه عندما يستحوذ الجسم المضاد على موروثه المضــاد ، سوف يغير الطريقة التى يمتص بها الموجة المتلاشية ، وبذلك نستطيع أن نكتشفه • والأشكال المتنوعة لهذا الفطر قد ظهرت فى أشكال نظم كشف شبه تجارية •

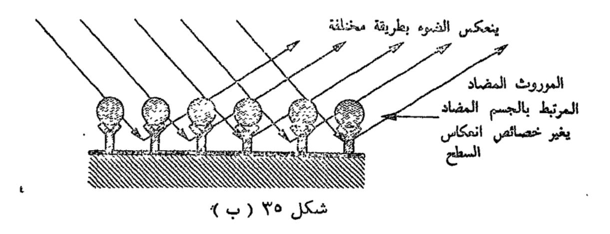
انظر الرسم رقم : ٣٥ أ •



شكل ٣٥ (أ) الحساسات الحيوية الضوئية

الرنين البلازمىالسطحى (SPR) : وهذا هو تأثير متشابه يشتق عن طريق مختلف • فعندما يتشتت الضوء من سطح موصل ، فان كمية الضوء المتفرقة الى زوايا مختلفة تعتمد على الطبيعة الدقيقة للســطح وكيفية امتصاصه للضوء وتوصيله للكهربية • وعلى ذلك اذا التصق جسم مضاد بسطح ، فان الكيفية التى يعكس بها السطح الضوء سوف تتغير معتمدة على ما اذا كان الجسم المضاد قد التصق أو لم يلتصق بموروثه المضاد • وقد سوقت شركة Pharmacia جهاز حساس تجاريا سمى ب BIAcore مبنيا على فكرة ال SPR .





شكل ٣٥ (ب)

ان المشكلة مع جميع أجهزة الاحساس الضوئى قد انحصرت فى انها تعطى كثيرا من الاشارات الزائفة ، حيث ان أى شىء يمتص الضوء يستطيع أن يلتصق بها ويعطى نتيجة ايجابية · وعلى ذلك فان العمل التطويرى الضرورى لجعلها تعمل بطريقة يعتمد عليها ، لا يكون فى جعل الضوء يعمل بذاته ، ولكن بجعلها تعمل بطريقـة يعتمد عليها فى عينات بيولوجية ملوثة · والعديد من تطويرات أجهزة الاحساس الضوئى قد تأسست على هذا الأساس ·

والعديد من الأبحاث قد ذهبت الى صنع الحساسات الانزيمية التى تعمل على الأنسجة الضوئية · الحساسات الكيميائية الضوئية النسيجية (FOCS)) التى تقيس ال PH ، الاكسجين ، وثانى اكسيد الكربون ، تعتبر معروفة جيـدا ، وقد حازت على اهتمام كبير لعملية المراقبة والاستخدام

الطبى ، لأنها تعتبر أكثر قوة من الكترودات الاختيار الأيونى ، وبالنسبة الى التطبيقات الطبية ، تعتبر من الصغر لادخالها الى الوريد • ولنهاية النسيج الضوئى طبقة من البلاستيك والتى تغير خصائصها الضوئية عندما تمزج من أيون ، سويا مع المادة الكيميائية التى تأخذ اختياريته أيونا واحدا فقط الى البلاستيك (الحامل الأيونى) • وعلى ذلك اذا كان هذا الأيون موجودا فى المحلول فانه يمتص داخل البلاستيك ، وتتغير الخصـائص الضوئية (الامتصاصية أو الفالورية) ، والكاشف الذى ينظر الى الطرف الآخر من النسيج الضوئى يستطيع ان يكتشف هذا التغير • والايونات الأخرى لا تمتص وبذلك لا ترفع •

وتبحث الحساسات الحيوية استخدام هذا الأسلوب الحساسى ، عن طريق ازدواج الانزيمات مع طرف الـ (FOC) • وعندما يحدث الانزيم تغيرا فى ال PH أو يستهلك الاكسجين ، فان الحساس يستطيع اكتشاف ذلـــك •

زراعة العضـــو ORGAN CULTURE

يقصد بزراعة العضـــو ، النمو داخـــل الأنابيب لكل الأعضاء أو أجزاء من الأعضاء • وتتكون الأعضاء من العديد من أنواع الخلايا المختلفة ، فى مقابل الأنسجة التى تتكون من خلايا منتظمة •

وتعتبر زراعة العضـــو بطريقة ما جزءا من نقل الأعضــــاء الطبى التقليدى • بالرغم من ان بعض العلماء يطورون أيضا أجهزة أعضاء صناعية، تكون مبنية على الخلايا المزروعة فى مادة مركبة مصفوفة والتى تماثل المصفوفة الخلوية الخارجية للجسم والبشرة الصناعية هى أكثر الأجزاء التى يتم اجراء الأبحاث عليها : ويمكن تخليقها من الخلايا المزروعة للأدمة فى وشيجة مناسبة من الأنسجة ، والتى تكون لها فاعلية الاستخدام كبشرة بديلة فى حالات الحروق الشديدة • ومن أهداف الأنسجة الفعلية الأخرى ، تلك الأنسجة الوعائية ، وخصوصا الأوردة (حيث يصعب تقليد العضلة النشطة فى الشريان) •

والموضوع الوثيق الصلة ، هو نقل نخاع العظم والذى يأتى فى المنتصف بين نقل العضو واستنباته : وفى هذه الحالة يتم نزع خلايا نخاع العظـام وتحقن فى شخص آخـر ، بالرغم من انها تعـامل غالبا لجعلها تتكاثر فى الوسط ، وأحيانا تكون معرضة لعلاجات أخرى مثل التحفيز بخلايا انقسامية معينة cytokines أو حتى بالاستخدام الجينى •

وهذه طريقة استخدام الانزيمات فى السوائل ، بدلا من الماء • حفز الطور العضوى (وأيضا حفز المذيب ، الحفز الهيدروفوبى ، حفز الطور غير المائى) ، يعتبر ذا امكانات مفيدة لخمسة أسباب :

* الديناميكيات الحرارية للتفاعل ، قد تكون أكثر تفضيلا فى المذيب غير المائى ، حيث تعطى نتائج جيدة •

* الركيزة : قد تكون قابلة للاذابة أكثر فى المذيبات العضـوية (أو هى بالفعل قابلة للاذابة فقط فيها) •

* الانزيم قد يكون أكثر استقرارا ، أو يتغير بطريقة موضوعية فى المذيب الجديد •

* سوف لا توجد هناك تفاعلات جانبية ، عند استخدام الماء •

* من السهل استعادة المنتجات من المذيب العضوى (أى بواسطة التبخر والاستخلاص بالماء) •

وعلى ذلك ، فانه بالنسبة لبعض التفاعلات ، وخصوصا تلك التى تستخدم المواد ، التى تعتبر فقيرة للذوبان فى الماء ، أو تلك التى من السهل جدا تحللها بالماء ، فان الحصول على انزيم للعمل فى مذيب غير مائى ، قد يكون شـيئا طيبا جدا • والأمثـلة على ذلك هى تخليق الببتيدات بواسطة البروتيزات (وفى وجود الماء فقط ، تقوم البروتيزات بكسر الببتيدات الى أحماض أمينية) وتحول الببتيدات عن طريق الليبيزات (وفى وجود الماء ، تعتبر الليبيزات مغرمة بتحويل الببتيدات الى أحماض دهنية وجليسرول بدلا من جمعهما معـا) • واستخدام الليبيزات فى المذيبـات العضـوية ، اعتبر واحـدا من الاستخدامات الناجحة فى هذه التقنية •

المشكلة هى انه كما يحضر عادة ، فانه نادرا ما تتحلل الانزيمات فى أى شيء آخر سوى الماء ، وحتى اذا تحللت فانها لا تعمل • وهذا جزء من المشكلة ، لأن الانزيمات تحضر على انها محاليل مائية ، وعلى ذلك فان خليطـا من الانزيم مع مذيب عضوى ، هو بالضبط ـ خليط من سوائل غير قابلة للامتزاج • اذا تم تجفيف الانزيم ، بحيث لا يلتصق به أى جزىء من الماء ، فان بعض الانزيمات ، يمكن تهيئتها للعمل فى المذيبات العضوية مثل الاوكتانول •

والأشكال المتغيرة تشتمل على استعمال السوائل فائقة الحساسية للتفاعل الانزيمى ، الطور المنعكس ، أو نظم المستحلبات ، أو التحول الحيوى فى المذيبات العضوية • والاستخدام البديل ، هو هندسة البروتين وراثيا ، ليكون أكثر استقرارا أو أكثر فاعلية فى المذيبات المعنية ، وهذا يلقى بعض الاهتمام •

انظر أيضا التحول الحيوى فى المذيبات العضوية ، الليبيزات ، الحفز الحيوى للمرحلة المنعكسة ، علم انزيمات السوائل فائقة الحساسية •

قانون الدواء اليتيم ORPHAN DRUG ACT

هو القانون الأمريكى الذى يعطى تشجيعا وحوافز للشركة التى تطور عقارا للأمراض النادرة نسبيا • وبالنسبة للعقاقير التى تقدم طرقا علاجية جديدة للأمراض التى يعانى منها عدد قليل من الناس ، ان قانون الدواء اليتيم يمكن المطور لأول عقار من أى الأنواع حقا قاصرا لمدة سبع سنوات لكى يسوق دواءه • وهذا يعنى تشجيعا لتطوير العقاقير التى تحتاجها الأسواق ، واعطاء مجال للمنافسة الشديدة داخل صناعة الدواء • وقد استشهد كثيرا بصناعة التقنية الحيوية حيث ان العقاقير الحيوية تعتبر ذات طبيعة خاصة فى تأثيراتها فيما لو اقتصر استخدامها على قطاع ضيق من الأمراض •

وقد هوجم قانون الدواء اليتيم مؤخرا عندما سمح لشركات التقنية الحيوية بصفة خاصة لفرضها تكاليف باهظة لعلاج بعض الأمراض النادرة • حيث سمح القانون للشركات بالاحتكار الكامل للدواء داخل الولايات المتحدة ، حيث استشعر بعضا من اساءة الاستخدام لمواقعهم • وقد أثار هذا الموضوع جدلا عنيفا بالنسبة لصناعة الدواء •

الاحتمال الازموزى للنباتات OSMOTOLERANCE IN PLANTS

الاحتمال الأزموزى هو مقياس لقدرة النبات على مقاومة التصحر ، أو لمقاومة كمية كبيرة من الملح فى مورده المائى • وتسمى مقاومة الملح أحيانا بالتحمل الملحى halotolerance • ولما كان المورد الذى يعتمد

عليه من الماء النقى عاملا محددا للزراعة فى بعض الأماكن ، فان الاحتمال الازموزى يعتبر خاصية مهمة ، يكتسبها مربو النباتات •

وتقاوم النباتات وطأة الماء ، (أى التأثيرات البيئية التى تميل الى نزع الماء من النبات مثل التصحر ، أو نسبة الأملاح العالية) بعدة طرق • وتشتمل هذه الطرق على التكيف التركيبى (أى بتكثيف الخلايا الجدارية للتقليل من فقد الماء ، وان تجعل الأوراق مستديرة الشكل لتقليل المساحة السطحية) ، التكيف التشريحى (تطوير آليات الضخ الجزيئى لضخ الماء الى الخلايا أو طرد الأملاح) ، أو التكيف الايضى (عن طريق انتاج مواد كيميائية داخلية والتى تعادل تأثير التصحر أو الأملاح) • ويميل التكيف الأيضى الى استخدام عدد قليل من الجينات ، بينما تستخدم الطريقتان الأخريان العديد من الجينات (من عشرات الى مئات) • وعلى ذلك فان التكيفات الايضية تعتبر الأهداف المثالية للجهود التقنى حيوية لتحويل الاحتمال الازموزى الى محاصيل نباتية •

وتستخدم الطرق الأيضية لحالات التحمل الأزموزى فى ملء خلية النبات بمركب غير ضار ، والذى يستطيع ان يصنعه النبات بسهولة ، والذى يستطيع ان يجذب الماء من خلال الجهد الازموزى (أى بمجرد ان يكون هنـــاك ، وليس لأنه يمد بأية طاقة) • وهناك سلسلة من هذه المركبات معروفة ، وان الانزيمات التى تصنعها قد تم تحديدها بشكل أو بآخر • ونتيجة لذلك فانه يمكن هندستها وراثيا الى محاصيل نباتية لكى نجعلها قادرة على مقاومة أكبر قدر من نقص الماء • وتوجد هناك المشاكل المعتادة لهندسة النبات وراثيا (أى هل انها ستنجح ؟ هل سيكون النبات الناتج محققا مستويات تجارية من المحصول ؟) بالاضافة الى المشاكل الأخرى ، وهى ان المادة التى تحمى الازموزية يجب ان تستقر فى الجزء المناسب من الخلية حتى تكون فعالة •

مراقبـــة OVERSIGHT

يعنى هذا المصـــطلح فى الاعراف التنظيمية للولايات المتحـــدة « الاضطلاع بمسئولية تنظيمية » • وعلى ذلك فان تحديد أى الكائنات العضوية التى تخضع للرقابة التنظيمية ، يعتبر من الأمور المهمة فى تنظيم التقنية الحيوية •

حيث انه يحدد أى السلطات التى يجب عليها الموافقة على التصريح باســتخدام الكائنات العضـــوية ، قبل ان يتم استخدامها فى التقنية الحيوية الصناعية •

P

PATENTS براءات الاختراع

أيمكن لعملية التقنية الحيوية أن تسجل لها براءة اختراع ؟ ، واذا كان الأمر كذلك ، فكيف كان هذا الموضوع يشكل احدى المشاكل القانونية العويصـــة ، لتطبيقات التقنية الحيوية ، منذ بدايـات العهد بالهندسة الوراثيـــة ؟

ان حـوالى ٥ر٢٣٪ من كل رخص براءات الاختراع الممنوحـة لدى منظمة التعاون الاقتصادى وتطوير الدول (OECD) فى عام ١٩٨٧ كانت تمنح فى اليابـان • و ٥ر٣٠٪ فى الولايـات المتحدة و ٨ر٨٪ فى ألمانيا الاتحادية وأقل من ٦٪ لبقية دول العالم لأية دولة على حدة • بالرغم من أن اليابان لها تقليد بمنح براءة الاختراع لأى شىء (ان حوالى ٥٠ ٪ من جميع التطبيقات تعتبر منحا يابانية) • وتشكل حقوق الاختراع غالبا نوعا من الحواجز التجارية بين الدول ، بأن تجعل من الصعب لغير المقيمين الحصول على حماية وبالتالى استخدام مخترعاتهم فى هذه الدولة • وفى الولايات المتحدة على سبيل المثال ، فان مكتب تسجيل الاختراعات قد ادعى أن نظام براءات الاختراع اليابانى ، اعتبر التطبيق الذى يسـجل بلغة أجنبيـة عيبـا •

ان المادة التى تمنح براءة اختراع تختلف من دولة الى أخرى •

الجهة الموجهة	جزيئيات كبيرة أو فيروسات +	كائنات عضوية دقيقة غير مهندسة	نباتات متنوعة	حيوانات متنوعة	الكائنات المهندسة وراثيا
الولايات المتحدة	نعم	نعم	نعم	نعم	نعم
كندا.	نعم	نعم	لا	لا	نعم
م.١٠١٠*	نعم	نعم	لا	لا	نعم
اليابان	نعم	نعم	لا	نعم	نعم

م٠ آ٠ أ٠ (*) هو مكتب تسجيل الاختراع الأوروبى ٠ ان وضع هذا المكتب غير واضح ٠ ان الموقف السائد حتى الآونة الأخيرة ، كان من غير الممكن الحصول على تسجيل براءة اختراع للنبات أو الحيوان ٠ بالرغم من أنه يبدو أن هذا المكتب سوف يقبل براءة الاختراع للنبات أو الحيوان ، على أســاس ان هذه البراءات جاءت نتيجة عملية ميــكروبولوجية ٠ ان تعريف العملية الميكروبولوجية لا يزال غير واضح ٠ بالرغم من وجود بعض من عدم اليقين بخصوص ماهية الفرق بين البروتين المعالج أو الممكن افتراضه على سبيل المثال نسخة مطابقة نموذجية ٠

بالاضـــافة الى الأشـــياء التى تشـمل المخترعـات (تركيب مادة المخترعات)، فان العمليات التى تشمل المخترعات من أجل عمل أو استخدام الميــكروبات ، يتم السـماح بهـا فى كل الجهات ، الا أن الطرق الخاصة بالتربية لا يسمح بها فى مكتب تسجيل الاختراعات الأوروبى ٠

وبصرف النظر عن الاختلافات والأمور الغامضة فى قانون الاختراع ، فان شركات التقنية الحيوية تستغرق وقتا بين تسجيل اختراعاتها وبين منحـه براءة الاختراع عن الشركات التى تعمل فى المجـالات الأخرى ، وخصوصا فى الولايات المتحدة ٠ وهذا يعنى أن هذه الشركات لا تستطيع أن تدافع عن اختراعاتها أمام المحاكم لعدة سنوات من بعد اعلانها للجمهور٠

وقد اكتشفت شركات التقنية الحيوية ، ان الاختراع لا يكون عمليا الا عندما تسجل حالته المحكمية ٠ وبينما يكون الحصول على حماية دولية للاختراع مسألة معقدة ومكلفة ، فان طالب الاختراع يجب عليه حينئذ أن يكون قادرا ماليا وراغبا فى الدفاع عن الاختراع أمام المخالفات فى المحاكم، والتى قد تستمر لسنوات وتكلف الملايين من الدولارات ٠

المنظمات الرئيسية التى تمنح حق تسجيل الاختراع هى : مكتب تسجيل الاختراع الأوروبى ، ومكتب تسجيل الاختراع والعلامة التجارية الأمريكية (PTO) ، والعديد من مكاتب الاختراعات الأوروبية القومية ٠

ومن أشهر قضايا الاختراعات التى كان لها مواقف خاصة فى مجال التقنية الحيوية هى : سلسلة تفاعل البوليماراز PCR ٠ لا يوجد أدنى شك فى أن cetus قد قامت بالدعاية وتطوير سلسلة تفاعل البوليماراز ٠ لكن هل هى التى اخترعته ؟ ٠ ويدعى هوفمان لاروش ان هذه الشركة لم تخترع هذه التقنية ، وانها قد وصفت فى عام ١٩٧٣ ٠

اريثروبيتين (EPO) : عمل معهدا امجن وجينتك فى الاريثروبيتين المهندس وراثيا بطرق تقريبية فى نفس الوقت ، وحاول كل منهما الادعاء بحماية الاختراع • وفى أبريل من عام ١٩٩١ قضت محكمة الاستئناف الأمريكية باعطاء حقوق الاختراع كاملة لمعهد أمجن ، لأن المعلومات الفنية المؤيدة التى قدمتها جينتك للاختراع (حسب قول المحكمة) لم تمكن طرفا آخر من أن ينسخ ما قاموا باختراعه • (ان مسألة الممكن هى لب القضية فى موضوع الاختراع – ان على الاختراع أن يقدم شيئا جديدا ، والذى يمكن شخصا آخر من نسخه) • وقد كان هذا القرار مفاجأة كبيرة لمراقبى الصناعة الذين توقعوا أن يكون هناك حكم بتبادل الاتهامات من الطرفين على هذا الاختراع •

المعامل الثامن : استخدم المعامل الثامن فى علاج الهيموفيليا ، وطورت كل من جينتك ، سكربس كلينك وشيرون طرقا لتنقية هذا العقار من الدم ، وادعوا بحق الاختراع للمنتج • وقضت محكمة الاستئناف الأمريكية ان هذه المعاهدة لا تستطيع أن تدعى بحقوق اختراع المنتج (بالرغم من أن طرقهم الخاصة لصنعه يمكن اختراعها) •

نسخ ال د ن أ (cDNA) : وأخيرا أرسل كريج فينتر الذى يعمل فى معهد الصحة الأمريكى لنشر اختراعه مدعيا ان التسلسل مستنسخات ٣٣٧ نسخة د ن أ ، نسخا من المكون الطبيعى ال ر ن أ • وفى حالة قبول هذا الاختراع من قبل الفاحصين فى الولايات المتحدة ، فان معهد الصحة القومى الأمريكى سيكون قادرا على تحديد أى شخص سبق له اكتشاف شفرة نسخ ال د ن أ ، سواء أكان هذا الاختراع مستخدما من قبل أى شخص آخر أم لا • ان المؤيدين لهذا المدخل يقولون ان الذين اخترعوا هذا الاختراع من قبل لم يتقدموا به وكان فينتر أكثر كفاءة فى انه سبقهم فى هذا التسلسل • ويقول المعارضون انه لم يأت بشىء جديد ــ انه حتى لم يعرف أى البروتينات التى يشفر عنها نسخ ال د ن أ ، ولا يعرف ما يمكن عمله بنسخ ال د ن أ أو بالبروتينات التى يشفر عنها • ان قرار الفاحصين الأمريكيين للاختراع ، جاء برفض هذا التطبيق ، وهذا القرار لا يزال فى حالة استئناف •

انظر أيضا اضطرابات الدم ص : ٨٦ ، نسخ ال د ن أ ص : ٩٥ ، عوامل النمو ، ص : ٢٠٩ سلسلة تفاعل البوليمراز ص : ٢٩٨ •

سلسلة تفاعل البوليمراز PCR (Polymerase chain reaction)

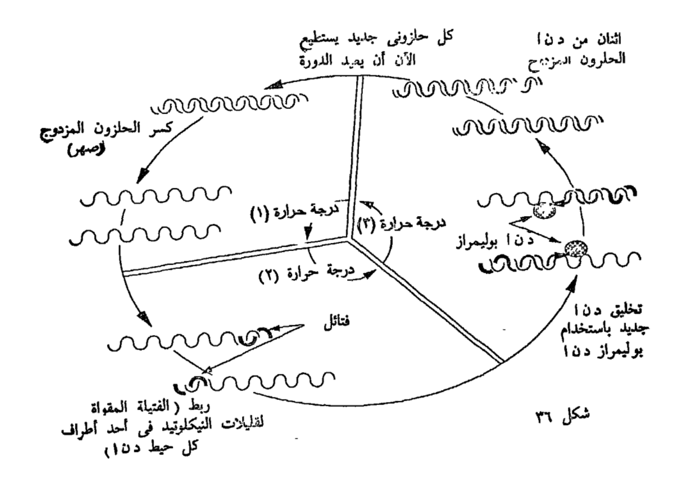
سلسلة تفاعل البوليمراز هى طريقة لتكبير ال د ن أ ، والتى يعتقد على وجه العموم انها اخترعت عن طريق كارى موليس من شركة Cetus (انظر براءة الاختراع) • انها تأخذ نسخة واحدة من جزىء ال د ن أ ويتم استخدامه فى انشاء ملايين أو بلايين من النسخ من نفسه • وبسبب خصوصية ودقة التفاعل ، فان هذا يعتبر نظام كشف بالغ الحساسية ، ويمكن من اكتشاف جزىء واحد فى أى تفاعل •

ان الرسم يوضح كيفية عمل ال PCR • ان المكونات الرئيسية هى بوليمراز تاك (بوليمراز د ن أ ، عبارة عن انزيم يصنع د ن أ جديدا) المعزول من البكتيريا Thermus acquaticus أو أنواع أخرى ، بوليمراز د ن أ المكافىء لتثبيت الحرارة ، واثنان من الشعيلات ، جزيئيات ال د ن أ القصيرة ، والتى تكون متتامة مع موقعين من الجانب الآخر من قطعة ال د ن أ التى ترغب فى تكبيرها • وتكون الشعيلات عادة النيكليوتيدات البسيطة التى قام أحد بتخليقها • وعند الحصول على هذين المكونين فان ال PCR يكبر أى قطعة تقريبا من ال د ن أ •

وقد طورت استخدامات كثيرة لل PCR منذ اختراعه فى عام ١٩٨٥•

ومن أهم الاستخدامات الواضحة ، استخدامه فى كشف تسلسلات ال د ن أ ، من أجل تشخيص المرض الوراثى ، من أجل بصمة اصبع ال د ن أ (انظر بصمة اصبع ال د ن أ) ، من أجل الكشف عن البكتيريا أو الفيروسات ، ومن أجل الأبحاث (وخصوصا تلك المواد السرية مثل استنساخ ال د ن أ من المومياوات المصرية ومن طائر الدودو المنقرض) • ان استخدامه فى التشخيصات الوراثية استخدامات موسعة ، بينما يكون استخدامه فى البكترولوجى أقل كثيرا • وهذا الى حد ما بسبب مشكلة التلوث • اذا استطاع ال PCR أن يكبر جزيئيا واحدا من ال د ن أ ، فان الجزىء الواحد الهارب من المنتج المكبر ، اذا استطاع هذا الجزىء العودة الى المواد البادئة ، فانه يستطيع أن يبدأ تفاعل ال PCR • والعديد من الباحثين قد اضطروا الى الاستغناء عن البحث الذى يدخل فى جين معين لأن معاملهم قد أصبحت مشبعة بمنتجات ال PCR الملوثة ، وبعض التشخيصات الوراثية التى تكتشف الجينات المعيبة الخاصة فى الأجنة ، فانه يجب اجراؤها قاصرة على الباحثين من النساء ، حيث ان خلايا البشرة الساقطة من الباحثين الرجال ، تعتبر كافية لكى تلوث الاختبار •

انظر الرسم رقم : ٣٦ •



شكل ٣٦

ويمكن استخدام ال PCR أيضا فى استنساخ الجينات ، اذا أمكن صنع اثنين من الشعيلات المناسبة ، ولكى يتم اختيار بنية الجين الصحيحة من خليط من البنيات عند عمل الجين التخليقى : ويعتبر استخدام ال PCR فى الاستنساخ طريقة واسعة الانتشار جدا .

والأشكال المتنوعة لل PCR مثل ال PCR وحيد الوجه (الذى يعيد ترقيد ال د ن أ قبل التكبير بحيث يتم الاحتياج الى شعيلة واحدة فقط)، ال PCR العكسى (والذى يعيد ترتيب ال د ن أ أيضا ، فى هذه المرة يقوم بتكبير ال د ن أ الذى يطوق شعاتين ، فضلا عن ذلك الذى يقع بينهم) . وال PCR العشوائى (والذى يقوم برتق ال د ن أ المخلق فى أطراف القطعة التى ستكبر بحيث انه لا يكون هناك حاجة الى شعيلات جديدة) قد تم تطويره .

وتعتبر ال PCR موضوع خلاف كبير من أجل الاختراع بين Cetus التى تدعى بأنها صاحبة الاختراع ، وبين هوفمان لاروش الذى يقول ان

هذا المخترع تم اختراعه منذ ١٥ عاما من قبل ، جزئيا يسبب هذا الخلاف وجزئيا لأن اختراع Cetus قد غطى جميع تطبيقات ال PCR، ويوجد هناك عدد من نظم التكبير والتى تقوم بأداء أشياء مشابهة لكنها تعمل من خلال آلية مختلفة ٠

انظر أيضا تكبير ال د ن أ ص : ١٤٠ .

البيبتيدات PEPTIDES

البيبتيدات هى جزيئيات بروتينية قصيرة ، ولكنها تنتج عادة بطريقة تختلف عن تلك المستخدمة فى انتاج البروتينات الطويلة الأخرى ٠ وبصفة عامة فان شيئا ما يقال عنه بيبتيد اذا احتوى على ٢٠ حمضا أمينيا أو أقل ، ويقال عنه بروتينا اذا احتوى ٥٠ حمضا أمينيا أو أكثر : وما بين هذين الرقمين يعتمد الشىء الذى تبحث عنه ٠

والبيبتيدات كانت منتشرة جدا فى فترة الثمانينات ، حيث قد اكتشف ان عددا كبيرا من الهرمونات والناقلات العصبية (وهى الهرمونات التى تحمل اشارات بين الخلايا العصبية) انها البيبتدات ٠ ويمكن انتاجها عن طريق الوسائل الكيميائية والكيمياء الحيوية أو الجينية ، وعلى البروتينات الكبيرة التى تنتج عادة بمفردها بواسطة الطرق الجينية أو الخلية البيولوجية ٠ ويضيف التخليق الكيميائى الأحماض الأمينية واحدا فى كل مرة الى السلسلة النامية باستخدام حلقة من التفاعلات ٠

وتشتمل البيبتيدات التى صنعت بطريقة تجارية ، على الكالسيتونين (الذى يستخدم من أجل العظام المسامية) ، الجلوكاجون (لنقص السكر) ، هرمون اطلاق الثايروتروبين (المستخدم لعلاج الغدة الدرقية) ، الاسبرتام المحلى الصناعى والذى سوق تحت اسم Nutrasweet ، الذى يعتبر بيبتيد ذا حمضين أمينيين ، ويتم انتاجه بكميات تعمل على اعاقة المنتجات العقاقيرية الأخرى (انظر المحليات الاصطناعية) ص : ٤٢ ٠

(انظر أيضا : تخليق البيبتيد ص : ٣٠١) ٠

الببتيدات ، هي خيوط قصيرة جدا من الأحماض الأمينية ، ويكون طولها عادة ، يتراوح بين ١٠ الى ٢٠ حمضا أمينيا ، وقد تكون أحيانا حمضين أو ثلاثة أحماض أمينية فقط • هذه الببتيدات يتم صنعها بواسطة طرق مختلفة من البروتينات ، وذلك لسببين • أولا ، أن الببتيدات تتحلل عادة بسرعة عن طريق الخلايا البكتيرية ، ولذلك يكون من الصعب صنعها عن طريق وسائل ال د ن أ المعالج • ثانيا ، وحيث انها صغيرة نسبيا ، فمن المناسب أن يتم صنعها بالطرق الكيميائية أو الانزيمية •

وتوجد هناك ثلاثة طرق عامة لصنع الببتيدات • الأول عن طريق الهندسة الوراثية • وينتج الببتيد عادة كبروتين اندماج ، ويكون الببتيد نفسه متصلا ببروتين كبير • ويجب أن يشق بعد ذلك من هذه القطعة البروتينية الكبيرة ، بعد أن يكون قد تم تنقيته من البكتيريا أو الخميرة التى صنعته • وقد يكون هذا العمل من الصعب انجازه بطريقة فعالة ، حيث انك تكون محتاجا فى هذه الحالة الى كاشف كيميائى (مثل بروميد الكيانوجين ، الذى يقطع عند البقايا الميثيونينية) أو انزيم ، الذى يقوم بقطع بروتين الاندماج ، عند الوصلة الفاصلة بين الببتيد والبروتين الأكبر بالضبط ، وليس داخل الببتيد ذاته •

والطريق الثانى هو استخدام علم الانزيمات فى المختبر • والعديد من البروتيزات التى تقوم بتحليل رابطة الببتيد معروفة تماما • وعن طريق تغيير ظروف التفاعل ، فانه يمكن جعلها تعمل بطريقة عكسية ، وتقوم بتخليق الروابط الببتيدية • وقد تشتمل هذه الظروف على جعل هذه البروتيزات تعمل فى المذيبات العضوية (انظر مرحلة التحفيز العضوى رقم : ١٩٥) ، وتحت تأثير الضغط البالغ الشدة ، أو بتعديل الأحماض الأمينية ، بحيث يتم التخلص من الببتيد من التفاعل (اما عن طريق الترسيب ، أو لانه يتحلل فى مرحلة مذيب عضوى ثانية) ، بمجرد تكونه •

ولكى نمنع البروتياز بكامله من الاتصال بسلسلة من الأحماض الأمينية ، ولكن باضافته الى السلسلة واحدا ، واحدا ، فى كل مرة ، فان الأحماض الأمينية تتم « حمايتها » باضافة مجموعات اليها ، والتى تقوم بمنع التبلمر (polymerization) غير المحكم • فان دورة التفاعلات تضيف حمضا أمينيا ، بعد ذلك تتخلص من مجموعته الحامية ، ثم تضيف حمضا أمينيا آخر وتزيل مجموعته الحامية وهكذا •

والطريق الثالث ، هو التخليق الكيميائى • وهذا يقوم بنفس نوع دورة التفاعل ، مثـل التخليق الانزيمى ، يستخدم التفاعلات الكيميائية العضـوية التقليدية • ويمكن اجراء تلك التفاعلات على أية مادة صلبة (فى تسـلسل من التفاعـل يسمى بتخليق المجال المرح (merrifield) على أن تنمو سـلسلة الببتيد ، أثناء التحاقها الى بنية دعامية ، أو فى المحول ، الذى يكون عادة أسهل بالنسبة للكميات الكبيرة ، لكنه لا يؤدى الى صنع ببتيدات طويلة • ان كفاءة كل خطوة تعتبر عالية ، وبما أنه ليس مائة فى المائة ، فان الناتج يصبح عادة منخفضا ، بعد أن يكون قد أضيف قدر من الأحماض الأمينية •

والطرق الكيميائية تحتاج عادة الى مزيد من خطوات التفاعل أكثر من الطرق الانزيمية ، لكن المادة تكون عادة رخيصـــة • وســواء أكانت الطريقة الكيميائية أم الانزيمية ، فانها تستطيع انتاج كيلوجرامات من الببتيد ، وتوجد هنـــاك « مخلفات الببتيد الأوتوماتية » التى تستطيع القيام بالكيمياء التى تخلق جرامات من الببتيد فى ساعات قليلة •

نفـاذية الخـلايا PERMEABILIZATION OF CELLS

تحاط الخلايا عادة ، بواسطة غشاء رقيق من الليبيدات والبروتينات ـ الغشاء البلازمى • وهذا يعنى استبعاد أى شىء يكون غير ضرورى لبقاء الخلية (والنسبة للخلايا النباتية أو الحيوانية ، فان وظيفتها تكون جزءا من الكل) • وبالرغم من ذلك فان هذه الأغشية ، تستطيع أيضا استبعاد المواد التى يرغب علماء التقنية الحيوية فى ادخالها الى الخلايـا ، ولكى نتجنب هذه الاعاقة ، فانه يمكن جعل هذه الخلايا منفذة (permeabilized) وهذه المسامية تحدث ثقوبا صغيرة فى الغشاء البلازمى ، حيث يمكن ادخال المادة الى الخلايا ، بينما لا تمكن محتويات هذه المادة من النفاذ ، وتظل هذه المحتويات قادرة على عمل كل ما يطلب منها •

ويمكن اجراء هذه المسامية ، بمعالجة الخـلايا بواسـطة المذيبات العضوية (التى تذيب قطعا صغيرة من الأغشية الليبيدية) ، والمنظفات ، مثل أملاح الصـفراء (bile saits) ، بعض الحامـلات الأيونية ذات الاستخدام الخاص (تلك الجزيئيات التى تحدث مجارى بحجم الجزىء

داخـل النشـاء ، والتى عـادة تقتحم عددا محدودا من أنواع الجزىء) أو المعالجة الطبيعية مثل (تجميد ـ تجفيف) ، أو عن طريق عملية الموجة الصوتية (sonication) وهى تعريض الخلايا لموجة فوق صوتية شديدة .

والعديد من أنواع الخلايا أصبحت أيضا أكثر مسامية لبعض المواد الكيميائية ، بعد أن يتم تجميدها فوق دعامات صلبة .

والخلايا التى جعلت منفذه ، لديها العديد من المزايا الأخرى عن الخلايا السليمة ، عند استخدامها فى المفاعل الحيوى . وهى أيضا قادرة على الحياة الى أقصى حد ، وعلى ذلك ، فانها لا تفسد الطاقة الأيضـيـة (وبالتالى موادك القيمة المشتركة فى العمل) التى تبنى المزيد من الكتلة الخلوية . وهى أيضا لن تنمو داخل المفاعل الحيوى ، وتعمل على اعاقته عن العمل .

مقاومة الآفات في النباتات PEST RESISTANCE IN PLANTS

كبديل فعال لاستخدام المبيدات الحشرية التقليدية ، فكر المهندسون الوراثيون فى ادخال الجينات لكى تمنح المقاومة للحشرات داخل النباتات، ويوجد هناك طريقان أساسيان للقيام بذلك العمل :

الأول عن طريق تحديد الجينات الموجودة فى النباتات التى تمنح المقاومة للحشرات ، وتحويلها الى المحاصيل النباتية التى تعتبر ذات قيمة كبيرة لكنها عرضة لهذه الحشرات . ويفضل هذا الأسلوب فى البحث عن مقاومة للكائنات الممرضة مثل البكتيريا والفطريات . وتبين النباتات غالبـا ارتبـاط جين بجين مع الجينـات فى الفيروس المسمى بالجينات avirulence : ولهـذه الجينات دور فى احداث المرض ، وان الجينات النباتية المناظرة قد نشأت لايقافها . والصعوبة تأتى هنا فى أن ما تقوم به هذه الجينات بالضبط يعتبر غير معروف .

والأسلوب الآخر يأتى فى اضافة جين كامل تماما للنبات . ويعتبر هذا أسلوبا لمقاومة الحشرات التى لن تستجيب الى التغيرات فى الكيمياء الحيويـة النبـاتية ، وهى عـادة الحشرات التى تحدث أضرارا خطيرة للنباتات عن طريق التهامها . والأساليب الجارى استخدامها هى :

أن تشتمل على جين من أجـل السمى العضـوى thuringiensis فى النبات • ويعمل السمى على ايقاف نشاط الأمعاء فى بعض الحشرات ، بحيث انه اذا حاولت الحشرات امتصاص الورقة فان السمى يقتلها • وقد نجحت شركة Calgene فى هذا مع التـبغ ، ونجحت شركة Monsato مع الطماطم ـ وكان الأخير نجاحا كبيرا بقدر الاهتمام الذى أعطى لمقاومة النبات للآفات الحشرية • وكان لنظم النبات الوراثية عدد من التجـارب الحقلية للنباتات المهندسة بالسمى .B.t.k فى أوربا والولايات المتحدة ، والذى اشتمل على البطاطس والطماطم ، وقامت شركة ساندوز المتخصصة فى العقاقير الدوائية بتسويق منتجها السمى العابر للجين B.t.k من أجل زراعة التبغ فى الولايات المتحدة • وحيث ان التبغ تتم زراعته من أجل حرقه وليس أكله ، فانه يوجه اليه اهتمام قليل بخصوص الأمان الصحى للتبغ المهندس وراثيا عن أغلب المحاصيل الأخرى •

باضافة الانزيم الذى يقاوم الحشرات فى النبات ، وتعمل تقنيـات ال د ن أ النباتية فى هذا المجال • باستخدام الكيتيناز : والكيتين يعتبر مركبا أساسيا فى هيكل الحشرات ، ويعتبر الكيتيناز هو الانزيم الذى يقوم بتحيل هذا الهيكل •

أن يشتمل على بروتين الذى يقوم بايقاف الطريقة العادية للآفة فى مهاجمة أو هضم النبات • وقد تم استخدام هذا البروتين بكفاءة جيدة ، والجين الخاص بتريبسين اللوبيا الكابح ، هو بروتين يقوم بمنع تريبسين البروتاز (والانزيمـات المتعاقبة) ، قد تمت هندسته فى التبغ • وقد أوقف هـذا فعل الانزيمـات الهاضمة فى أمعاء الحشرات ، وبذلك قضى عليها • وقد استخدم أيضا الكيتيناز فى هذا المجال الى حد ما ، اذ كان يقوم بهدم جدار الأمعاء •

انظر أيضا مبيد الآفات الحيوى ص : ٧٤ •

المستحضرات الصيدلية البروتينية

PHARMCEUTICAL PROTEINS

المستحضرات الصيدلية البروتينية ، والتى تسمى غالبـا أيضـا بالمستحضرات الصيدلية الحيوية ، وأحيانا أيضا بالحيويات (مثلما ترد فى السياقات التنظيمية) ، هى بروتينات يتم صنعها للاستخدام فى الأغراض

الدوائية ٠ وبعض التطبيقات التى نالت شعبية كبيرة للتقنية الحيوية ، كانت فى انتاج العقاقير الحيوية ، وفى الواقع أقدم المنتجات التى تم التعرف عليها فى الموجة الجارية للتقنية الحيوية ـ عقار ال somatostatin والانسيولين البشرى ـ وهى تعتبر عقاقير حيوية ٠

وعادة فان العقاقير الحيوية والتى ستستخدم بروتينات بشرية ، ولكى تكون كاملة الفاعلية للبشر ، يتم صنعها من البكتيريا المهندسة وراثيا، حيث ان المصدر الوحيد الآخر هو الجثث (cadavers) أو النسيج البشرى الحى ٠ ان الهندسة الوراثية لهذه المنتجات قد تمت دراستها فى مواضع مختلفة ٠ الاصدارات الخاصة للعقاقير الحيوية ، هى عادة نتيجة التنظيم الصارم ، الذى يقضى بأن أى دواء يجب أن يوافق عليه قبل السماح بتداوله للاستخدام العام ، وهذه الاصدارات هى :

اثبات القدرة التأثيرية : ومن الملفت للنظر لهذه التعليمات ، هو ان كل عقار حيوى يجب أن يثبت أنه فعال فى حد ذاته ، حيث ان العديد من هذه العقاقير يقصد من استخدامه أن يكون مساعدا للعلاج مع عقاقير أخرى وليس فعالا فى حد ذاته ٠

اثبات أن المنتج خال من الملوثات ، وهذا يعتبر حقيقيا بالنسبة للبروتينات البكتيرية ، ومواد الجدر الحاوية والتى يجب أن تعمل « كمادة مولدة للحمى » ، أى المادة التى قد تسبب استجابة مناعية حمية لأحد الأشخاص الذى يحقن بها ٠

اثبات النقاوة والثبات : وقد تكون هناك مواد بخلاف العقار الحيوى يتم تحضيرها ـ وفى الواقع فان بعضها يبلغ من القوة بحيث ان الواحد منها الذى يصنع من مليجرامات قليلة لا يكون واضحا للعين المجردة ، لذا فان شيئا آخر يجب أن يجرى لكى يجعل من هذه المادة سهلة التعامل ٠ بالرغم من أن هذا الشىء الآخر ، يجب أن يوصف بدقة ٠ ويجب أن يثبت العقار ككل أنه ثابت ٠ وهذا نتم برهنته من خلال عملية تجفيفه وتبريده ٠

أن يكون العقار خاليا من التأثيرات الجانبية ٠ بصرف النظر عن تلك التى تحدث عن طريق الشوائب أو الجرعات البالغة الشدة ، فأن البرهنة يجب ان تشتمل أساسا على قابلية الجسم للتعرف على البروتين كشىء غريب ، وبذلك يحدد الاستجابة المناعية ضده وتبلغ الفروقات من الصغر بحيث ان ازالة النهاية N لعقار الميثيونين من بروتين تستطيع أن تغير الاستجابة المناعية للأجسام له ٠

انظر أيضا مسار تطوير العقار ٠ ص : ١٥١ ٠

دراسه تغير تركيز الدواء مع الزمن PHARMACOKINETICS

وهى تلك الدراسة التى تبحث فى كيفية تغير تركيز العقار الفعال مع الزمن • وتعتمد كمية الدواء الموجودة بالجسم على قدر الدواء الذى أعطى للمريض والسرعة التى تحلل بها هذا الدواء ، والسرعة التى أفرز بها • وتعتبر سرعة التحلل على وجه الخصوص نقطة حاسمة بالنسبة للعقاقير الدوائية الحيوية ، حيث ان العديد من البروتينات المعالجة تكون عرضة للتخلص منها بواسطة الجهاز المناعى للجسم أو عن طريق الآليات الطبيعية التى تزيل البروتينات القديمة من الجسم • وبتغيير أنماط التسكر لبروتينات المعالجة ، يستطيع أن يؤخر حالتها الدوائية بطريقة فعالة ، والذى يعتبر أحد الأسباب لغز أنماط التسكر التى تعتبر ضرورية بالنسبة للاجراءات الدوائية التقنى حيوية •

المانع الطبيعى PHYSICAL CONTAINMENT

المانع الطبيعى للكائنات العضوية المهندسة وراثيا هو الطريق الأساسى الذى من خلاله يتم حفظ هذه الكائنات العضوية داخل المعمل ، ومنعها من الهرب الى العالم الأوسع• (والطريق الآخر هو المنع البيولوجى)• ويكون هذا منعا بواسطة الحواجز الطبيعية • وتوجد هناك سلسلة من الحواجز الطبيعية المستخدمة ، ويعتبر العديد منها تشابها لتلك الحواجز المستخدمة فى بناء الغرف النظيفة : الا أن الفكرة فى حالة المعمل المانع للانتشار ، هو الاحتفاظ بالمواد الملوثة بالداخل وليس بالخارج •

الترشيح الهوائى : يتم ترشيح الهواء المسحوب للخارج • وفى الغالب فان المعمل يحفظ عند ضغط منخفض عن الضغط الخارجى (ضاغط سالب) بحيث ان أى تسريب للهواء يتم تسريبه للداخل وليس الى الخارج •

الاضاءة المعقمة : وفى العادة ، فان طوائف من أنابيب الاضاءة الفلورية ، التى تعطى كما من الضوء فوق البنفسجى ، يتم استخدامها عموما لتعقيم أسطح المعمل المعرضة أثناء الليل (عندما لا تستخدم فى اعطاء العاملين لفحة شمس) •

نقل المخلفات : وفى الغالب يتم ادخال جميع المخلفات الخارجة من المعمل فى غرفة المعقم من أجل تعقيمها • وتشتمل هذه المخلفات على مخلفات غير ضارة مثل ورق التواليت بالاضافة الى المواد الملوثة بالفعل • والأسلوب البديل يتم عن طريق حرقها ، لكنها يجب أن تغلف عند أخذها الى المحرقة •

الحماية الشخصية : العمال الذين يعملون فى المعمل يرتدون فى الغالب ملابس وقائية ، مثل الملابس التى تستخدم فى الغرف النظيفة • بالرغم من أن هذه الملابس الملوثة ، يتم تركها عند مغادرة الغرفة ولا تنقل الى العالم الخارجى •

وتحدد الحكومات القومية عدة مستويات للملوث والتى بموجبها يتم اتخاذ الاجراءات المختلفة • وستكون المستويات النموذجية على النحو التالى :

المستوى صفر : أى معمل •

المستوى ١ : التطبيق الميكروبولوجى السليم • ويكافىء هذا أى معمل ميكروبولوجى ، حيث تستخدم الأساليب الميكروبولوجية للتأكد من الكائنات العضوية غير الخطيرة نسبيا ثم الاحتفاظ بها فى المعمل ، والتى لا تعترض التجارب الملوثة • وتستخدم مثل هذه المعامل على نحو نموذجى للأعمال الروتينية لاستنساخ الجين التى لا تشتمل على تعديل للجين الذى يكون من شأنه الاضرار بالبشر •

المستوى ٢ : يتم حفظ المعمل عند ضغط منخفض والهواء مرشح ويتم تعقيم أية مخلفات ملوثة • تجارب الاستنساخ الجينى الأولية التى تشتمل على مستويات عالية من التعديل البروتينى ، قد يتم اجراؤها فى مثل هذه المعامل ، بالاضافة الى الميكروبولوجيا التى تشتمل على الكائنات العضوية والتى تتضمن مخاطرة قليلة نسبيا • وكاجراء احتياطى اضافى للأمان ، فان معظم الأعمال يجب أن تتم داخل أغطية الاندفاق الصفائحى ، وهى الأغطية التى يتم فيها تدوير الهواء ، بحيث ان أية جزيئيات متولدة من التجربة يتم حملها الى جهاز الترشيح للغطاء ، وليس المعمل •

انظر الرسم رقم : ٣٧ •

المستوى ٣ : يتم دخول المعمل عن طريق نظام غلق هوائى ، ويتم تعقيم كل المخلفات الخارجة منه • ويجب على العاملين ارتداء ملابس وقائية ابتدائية • وفى هذه المعامل يتم اجراء أعمال الكائنات العضوية المهندسة

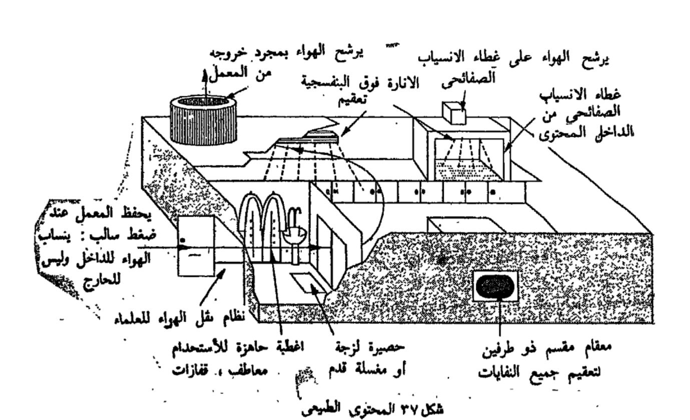
وراثيا والتى تكون معدلة للبروتينات المنشطة حيويا ، والكائنات العضوية الخطيرة وليست المعدية مثل الكلوستريديا clostridia .

المستوى ٤ : وهذا هو أقصى مستويات الملوث فى معظم الدول ٠ والهواء هنا يتم ترشيحه مرتين عند خروجه من المعمل ، ويوجد هناك نظام اغلاقى هوائى مزدوج للأشخاص مع حمام مطهر من أجل غسل أحذيتهم عند الخروج ، ولا يسمح لأحد بالدخول الا اذا كان لديه تدريب كاف (ولا يرغب فى أن يكون أحد هناك) ٠ والأبحاث التى تتم على فيروسات الايدز الحية والهندسة الوراثية للبكتيريا العادية لتعديل البروتينات عالية السمية مثل الريسين ، يمكن اجراؤها فى مثل هذه الأماكن ٠

وتعتبر الوسائل المستخدمة فى المستوى الرابع نادرة : وعادة يتم اجراء معظم تجارب التقنية الحيوية الخطيرة فى ملوثات من المستوى الثالث وبذلك يكون استخدام المستوى الرابع استخداما نادرا ٠

انظر أيضا المحتوى الطبيعى ص : ٦٥ ، الغرفة النظيفة ص : ١١٨ ، التعقيم ص : ٣٦٨ ، نظم المعمل السليمة/ نظم التصنيع السليمة ص : ١٩٩٠

انظر الشكل ٣٧ ٠



شكل ٣٧ المحتوى الطبيعى

مثل أى كائن عضوى حى ، تتكون النباتات من الخلايا ، والتى تكون قادرة على النمو والانقسام خارج النبات ، عندما تتوفر لها الظروف المناسبة للنمو • بالرغم من أن هذه الظروف تعتبر فى الواقع ظروفنا خاصة ، حيث ان الخلايا النباتية نفسها تعمل بطريقة أكثر كفاءة داخل النبات • وعلى ذلك فان ظروف مستنبت الخلية ، يجب أن توفر للخلايا سلسلة من المواد الغذائية ، والأكثر أهمية ، هو ابعاد الخلايا عن أى كائن عضوى ملوث مثل البكتيريا أو الفطريات • بالرغم من أن الخلايا النباتية لها سلسلة من الطرق الفعالة ضد العدوى ، فان البكتير أو الفطر يستطيع أن ينمو بطريقة سريعة جدا عن الخلايا النباتية فى المخمرات ، وبذلك يتفوق على نمو الخلايا النباتية ، وينتج فى كتلة كبيرة من الملوثات ، والتى اما أن تبقى على الخلايا النباتية فى شكل كتلة صغيرة أو تقضى عليها •

مستنبت الخلية النباتية له سلسلة عريضة من التطبيقات فى مجال التقنية الحيوية من خلال :

استنساخ النبات ، أى نمو النباتات من خلال قطع صغيرة جدا من النسيج النباتى ، حتى من الخلايا النباتية الأحادية .(انظر استنساخ النبات) •

الهندسة الوراثية للنبات (انظر الهندسة الوراثية النباتية) •

صنع منتجات نباتية (مثل الروائح أو مكسبات نكهة الطعام) من الخلايا النباتية فى مستنبت فضلا عن النبات ككل • وتنتج النباتات عددا كبيرا جدا من المواد الكيميائية المفيدة ، لكنها تقوم بذلك غالبا فى أوقات معينة من العام وفى أماكن يكون فيها نمو النبات أمرا صعبا أو يشكل خطورة • وعلى نحو مثالى ، اذا تم استزراع هذه الخلايا من النبات فى مفاعل حيوى ، فان بعضا من هذه الأمور المزعجة يمكن التغلب عليها • ان المشاكل الناشئة أساسا من الطريقة التى تنتج بها الخلايا النباتية القليلة من هذه الايضيات الثانوية • وهذه يمكن التغلب عليها فى بعض الحالات عن طريق زراعة الخلايا مع المستنبطات المناسبة ، والتى هى عبارة عن مركبات أو خليط من المركبات (وتكون غالبا من مصادر نباتية أو فطرية) والتى تراقب من أجل زيادة معدل انتاج الايضيات الثانوية فى الخلايا المستنبتة • وفى هذا المجال ، فان عالم التقنية الحيوية

المتخصص فى النبات يكون مساعدا عن طريق شماملات الفحولة للخلية النباتية (plant cell's totipotency) • معظم الخلايا النباتية لديها القدرة على أن تنمو الى نبات كامل ـ انها كاملة الفحولة ، أى أن لديها المقدرة الكاملة للنبات الأصلى • وهذا يناقض الخلايا الحيوانية ، التى يكون معظمها مستطيعا أن ينمو الى أى شىء آخر عن النسيج الذى جلبت منه •

انظر أيضا مزارع الخلية النباتية ص : ١٥٨ ـ مواد الأيض الثانوية ص ; ٣٥٧ •

تجميد الخلية النباتية PLANT CELL IMMOBILIZATION

بالاضافة الى الطرق العامة المستخدمة فى تجميد (شل حركة) الخلايا النامية فى مفاعل حيوى ، فانه توجد أساليب عديدة ، تكون مخصصة نسبيا لتجميد الخلايا النباتية •

اصطياد الخلايا النباتية ، فى مصفوفات من مادة هلامية (الجل) بطريقة مبسطة : تكون الخلايا معلقة على شكل قطرات صغيرة من المادة ، والتى بعد ذلك تترك لكى تتجمد أو تتصلب ، لكى تصنع حاملات صغيرة • والمواد مثل alginates « الطحالب ، Carageenas (وكل منها متعدد السكريات المستخرجة من الأعشاب البحرية) ، الجيلاتين ، أو البولياكرايلاميد ، قد تم استخدامها جميعا • وقد استخدمت الأنسجة المجوفة للخلايا النباتية ، ولكنها ليست بالشعبية التى تستخدم فيها مع الخلايا الحيوانية ، الى حد ما لأن الأنسجة المجوفة ، تعتبر مثالية فى حفظ الخلايا التى تفرز بعض الانتاج ، والقليل من النباتات تفرز مقادير عديمة الشأن • وتستخدم الطريقة الجديدة نسبيا ، تجميد الخلايا فى رغوة من البوليرتان •

وفى هذه المفاعلات الرغوية ، تتعلق قطع صغيرة من الرغوة فى الوسط الاستنباتى ، وتستحث الخلايا على النمو فى الثقوب داخل القطع الرغوية ، حيث يكون هناك العديد من المفاعلات الحيوية المتناهية الصغر •

وبخلاف الخلايا الحيوانية ، فان الخلايا النباتية ، تتغلف داخل جدار من مادة أيلية (cell) صلبة • وهذا يعنى أن الخلايا النباتية سوف

لا تلتصق بطريقة عفوية ، بالطبقة التحتية ، كما هو الحال بالنسبة للخلايا الحيوانية • وبالرغم من أنك تستطيع أن تربطها فى شكل حزمة واحدة ، دون أن يؤدى ذلك الى اتلافهـا • وقد ربطت الخلايا النباتية كيميائيـا بخيوط من النيلون والبوليفينيل باستخدام الجلتار ألدهيد (وهى المادة الكيميائية القياسية لربط اثنين من البولمرات سويا) •

انظر أيضا تجميد الخلية الحيوانية ص : ٢٨ •

استنســاخ النبـــات PLANT CLONNING

أحد المجالات التى نجحت فيها التقنيـة الحيوية التقـليدية ، هو استنساخ النبات ، الذى تأسس على تقنيات مستنبت الخلية النبـاتية والجينـات الجنينيـة • ان هذه التقنية هى امتداد لفكرة أخذ قطعـة من النبات لمضاعفة نبات ذى قيمة على وجه الخصـوص • وباصطلاح الخلية الاستنباتية ، فان شتلة النبات (cutting) هى الخلية الأحادية •

ويشتمل الاستنساخ من الخلايا النباتية على عدة خطوات :

عزل الخلايا الفردية • اذا كان المطلوب هو عددا من النباتات ، فان الخلايا يجب ألا يتم فصلها بطريقة قاسية من بعضها البعض : واذا كان الجواب بالنفى ، فانه قد تكون قطعة غليظة من النسيج (نقل أنسجة حية الى غير بيئتها) •

الاستغلال الوراثى للخلايا •

نشوء الجسأة : استنبات الخلية النباتية فى كتلة من الخلايا التى تشبه قطعة صغيرة من ورقة ممضوغة •

الوراثة الجنينية : تستحث الجسأة على اعادة توليد الجذور والأوراق •

الزرع : بمجرد أن تولد الخلايا النباتية للنبات الذى يمكن تمييزه فانه يصبح من الإمان وضعه فى التربة ومراقبة نموه •

وهناك خطوة اضافية تأتى فى استخدام مستنبتات أخرى لتعجيل

برامج التربية من أجل الحصول على خطوط اللاقحات النباتية (homozygous) وهي تلك النباتات التى تكون فيها كل من النسختين لجميع الجينات متطابقة ، لذا فانها تنمو بكل السمات الحقيقية ٠ وتستنبت أخريات من النباتات الذكرية ، والخلايا البسيطة (أى تلك الخلايا التى تحتوى على مجموعة واحدة فقط من الكروموسومات ، وليست اثنتين فى الخلايا العادية) فى الأخرى يجرى تشجيعها على النمو الاستنساخى فى النباتات٠ وعلى عكس الحيوانات ، فان الخلايا النباتية البسيطة ، تكون قادرة غالبا على النمو فى المستنبت ٠ وبما أن لها مجموعة واحدة من الكروموسومات ، فانه فى عملية الصبغيات (أى تقنية تقوم بمضاعفة كروموسوماتها لعمل النبات ثنائى الصبغيات العادى) ، تكون كل من نسختى كروموسوماتها متشابهة ، أى أنهما ستكونان متجانستين للواقع ٠

وتوجد هناك مشكلتان رئيسيتان مع استخدام هذا النوع من التقنية روتينيا من أجل تكاثر النباتات ٠ أولاهما ، الظروف التى تجعل الجسأة تنمو ، وبعد ذلك تتميز ، وتختلف من نبات لآخر ٠ انها مسألة تجربة وخطأ على نحو موسع ، فيما اذا وجد الاتحاد الصحيح بالنسبة للأنواع محل البحث ٠ ثانيتهما ، أن النباتات تمتلك طرقا فعالة فى مقاومة الطفيليات مثل الفطر والبكتيريا ٠ وبالرغم من أن هذه الدفاعات تعتبر أقل بكثير فى حالة المستنبت ، فانه يكون من الصعب تحقيقه لشىء يقضى مدة ٢٤ ساعة فى اليوم واقفا فى التربة ٠

المشكلة الثالثة لتغير الجسد المتعضى المستنسخ الذى ينشأ فى بعض الأنواع ٠ اذا انفصلت البطاطس الى عناصرها الخلوية ، وبعض من هذه العناصر تم استيلادها فى نباتات البطاطس ، فان القليل منها سوف ينتج بشكل مطابق للنبات الأصلى ٠ وهذا هو التغير الوراثى ، انعكاسا لعدم الثبات الوراثى ٠ ولا يعتبر هذا سمة لكل النبات ، والذى قد ينمو باستخدام الطرق العادية تماما ، ولذا فانه يجب أن يكون متأثرا بنظام مستنبت الخلية ٠

ولما كان سبب ما يحدث غير مفهوم ، فانه أخذ أسباب اللغز ، فى أن بعض النباتات لا يتم استنساخها بهذه الطريقة ٠

انظر أيضا الجينات الجنينية ، مستنبت الخلية النباتية ، الهندسة الوراثية النباتية ، تنوع الجسد المتعضى الاستنساخى ٠

الهندسة الوراثية النباتية

PLANT GENETIC ENGINEERING

تعتبر الهندسة الوراثية النباتية جزءا أساسيا من الجهود البحثية فى مجال التقنية الحيوية ، بسبب الامكانات التى تتضمنها من أجل تحسين المحاصيل النباتية . والنبات المهندس وراثيا يسمى أحيانا بالنبات العابر للجين ، وهو المنتج من عدة تقنيات شملتها صفحات هذا الكتاب . والخطوات الأساسية لجعل النبات عابرا للجين هى :

عزل الخلايا النباتية الأحادية (انظر مستنبت الخلية النباتية) .

ادخال الـ د ن أ الى هذه الخلايا .

اعادة خلق الخلايا داخل النباتات مرة أخرى .

وفى بعض الحالات عمل نباتات متجانسة اللواقح من العابرات الجينية (انظر الجينات الجنينية ، استنساخ النبات) .

وكان ادخال الـ د ن أ الى النبات من الأمور الصعبة ، لأن الخلايا النباتية محاطة بجدار خلية غليظ ، وعلى عكس الخلايا البكتيرية ، فانها ليست آليات مشتركة لاكتساب الـ د ن أ من الوسط المحيط بها . وكما هو متبع فى كل طرق عمل كائنات عضوية متعددة الخلايا ومهندسة وراثيا بطريقة فعالة ، فان الطريق الى ذلك ، ليس فقط بادخال الـ د ن أ الى النبات ، ولكن بادخاله بكميات مناسبة لجعله يتكامل مع الكروموسومات النباتية .

والطرق الشائعة التى تم بحثها هى :

استخدام طرق أورام البكتير الزراعى **Agrobacterium** (انظر البكتير الزراعى) عن طريق الحقن الدقيق وهذا الأسلوب قد تم بطريقة ناجحة فى خلق الحيوانات العابرة للجين ، وطبق على النباتات من خلال طريقتين : تم حقن الخلايا النباتية بواسطة مسببات الدهون **(liposomas)** التى تحتوى على الـ د ن أ . على شريطة أن لا تحقن الليبوسومات داخل الحويصلة **(vacuole)** ، وتعتبر هذه احدى الطرق الفعالة لنقل الـ د ن أ الى داخل الخلية . والطريقة البديلة للحقن الدقيق هى عن طريق حقن الـ د ن أ مباشرة الى نواة الخلية . ويعتبر هذا من الصعب اجراؤه ، لكنه يعطى تحكما لكمية الـ د ن أ المحقونة .

بواسطة الحقن الحيوى (المدفع الجزيئي) ويعتبر من الطرق المفضلة، وذا فاعلية في ادخال ال د ن أ الى الخلايا النباتية . بالرغم من أن د ن أ هو الذى يتكامل فقط مع الكروموسومات النباتية بكفاءة منخفضة . لذا ، فان هذه الطريقة تعتبر غير كافيــة نسبيا لجعل النبــاتات عابرة للجين (بالمقارنة بمجرد ادخال ال د ن أ الى الخلايا النبــاتية من أجل الدراســة البحثية ، انظر طرق الحقن بواسطة ال Biolistics) .

بواسطة نقل الخلايا النباتية الأولية : اذا تمت ازالة جدار الخلية فان الخلية النباتية الأولى يمكن نقلهــا أحيانا عن طريق موجه مع ال د ن أ (من خلال الظروف المناسبة) . ولم تفلح هذه الطريقة مع وحيدات الفلقة (monocotyledons) حتى الآن (معظم المحاصيل النباتية الرئيسية مثل القمح والأذرة تعتبر من وحيدات الفلقة) ، ويبدو أن لها امكانية محدودة فقط (انظر موضوع الخلايا النباتية الأولية) .

وبعد أن يتم ادخال ال د ن أ الى الخلية ، فان تلك الخلية من بين الآلاف أو الملايين من الخلايا التى رفعت الجين ، يجب أن تحدد . وتعتبر هذه المرحلة الاختيارية للهندسة الوراثية ، وكما هو متبع مع الهندسة الوراثية البكتيرية أو الخميرية ، حيث انها تعتمد عادة على الجين المختــار ، الذى تحوله الى الخلية النباتية مع الجين الذى ترغب فى أن يوجد هناك . هذا الجين قد يكون لمقــاومة الآفات (والذى قد يقتل الخليــة النبــاتية) ، أو الانزيم الذى يكون من السهل اكتشــافه باستخدام اختبار بسيط (لذا فانه يمكنك أن تفحص بعناية من خلال الخلايا النبــاتية عن تلك الانزيمات التى لها هــذا النشاط الانزيمى) . ويمكن أيضــا أن تغربل الخلايا من أجل وجود ال د ن أ نفسه باستخدام التهجين . وهذا الأمر أكثر صعوبة لتحقيقه مع الخلايا النباتية عن عمله مع الأنواع الأخرى من الخلايا ، لأن الخلايا النباتية تحتوى على القليــل من ال د ن أ نسبيا (بالمقارنة بالخلايا البكتيرية أو الخميرية).ويصعب تماما تحقيقه .

والأهداف الممكنة للهندسة الوراثية تقع فى عدد محدود من أنواع المشاريع :

مقاومة الآفات : هندسة الجينات داخل النباتات سوف يمكنها من طرد الكائنات الممرضة كالجراثيم .

مقاومة المبيد العشبى : وضع الجينات من أجل المبيد العشبى داخل المحاصيل النباتية بحيث انها تكون قادرة على مقاومة المبيدات العشبية التى تقتل الأعشاب .

• تثبيت النتروجين : تستخدم طرق متنوعة لجعل النباتات تستطيع تثبيت النتروجين من الهواء بدلا من الحاجة الى الأسمدة •

انظــر أيضـا تثبيت النتروجين ص : ٢٨٢ ، مقاومة الآفات فى النباتات ص : ٣٠٣ •

الزيــوت النباتيــة PLANT OILS

ان جزءا فعالا من التقنية الحيوية التجارية ، قد وجه لانتاج أو تعديل الزيوت النبـاتية • وتختزن الزيوت فى النبـات على هيئة ثلاثيـات السليجسيرول TAGs -(triacylgycerols) أى أن الجزيئيات ذات الحمض الدهنى الواحد ترتبط بثلاثة جزيئيـات من هيدروكسـيل الجليسرول •

وتشمل المصادر الشائعة للزيوت النبات وجوز الهند (سـلسلة الزيوت المتوسطة) ، والتى تسـتعمل معظمها فى المنظفات ، ومن أجـل صـناعة النيلون ، وزيت ليسـكويريللا ـ lesquerella oil (ليبيـد هيدروكسـيل) ، يستخدم فى المشـحمات والتغطية ، شمع جوبوبـا ، يستخدم كمشحمات وفي مستحضرات التجميل ، زيت الكتان (trienoic) يستخدم فى التغطية وعوامل التجفيف ، والى حد بسيط فى مستحضرات التجميل• ويستخدم زيت الكاكاو فى الشيكولاتة ومستحضرات التجميل •

وتشـتمل العمليـات الانزيمية التى تستخدم الزيـوت النباتية على عملية التحليـل بالماء (hydrolysis) لصنع الحمض الدهنى ، وعملية (transesterification) ، لصـنع أمـلاح عضوية مختلفة من الجليسرول والأحماض الدهنية •

انظر أيضا الانزيمات المحللة للدهون (lipases) ص : ٢٥١ •

عقــم النبــات PLANT STERILITY

ان السمة المهمة لبرامج تربية النباتات ، هى الحصـول على الجين الذى يسبب العقم • وهذه جزئية ، بحيث ان الفلاحين لا يستطيعون أن يزرعوا النباتات من البذور التى يزودون بها ، وفى موضع آخر للمساعدة

فى برامج تربية النباتات ، وذلك من أجل انجاح طرق التربية عن طريق التهجين . وهذه البرامج تنتج حبوب المحاصيل المهجنة ، أى أن المحاصيل التى سيقوم الفلاح بزراعتها تكون ناتجة من نوعين من الحبوب النباتية . ولا يقوم الأبوان الأصليان من الحبوب ، بأنفسهما بانتاج الحبوب ذات النوعيـــة الجيدة . لكنهما ينتجان الحبوب التى تنمو فى محصول عالى الجودة . وهذا يجعل الخصائص الجيـــدة تتجمع فى أحـد المحاصيل النباتية ، والتى لا يمكن الحصول عليها من خلال الطرق التقليدية التى يتم فيها زرع المحصول المأخوذ من الحبوب المتبقية من محصول هذا العام .

وبالرغم من أنه من الضرورى أن الحبوب التى تباع الى الفلاح هى نتاج تزاوج كل من النوعين (الأبوين) وليس نوعا واحدا منهما . وهذا يتطلب من المربى أن يختار النباتات الذكرية من أحد الأنواع والنباتات الأنثوية من نوع آخر ولما كان تجنيس حقل من القمح عملا شاقا ، فان ذلك يتم بضمان أن المجموعات المتنوعة التى لا ترغب فيها تصبح عقيمة ، أى أنها لا تضع بذورا . وفى العادة يتم تعقيم ذكور النبات ، وعلى ذلك يسمى التأثير الجينى غالبا « بعقم الذكورة » .

وقد أتاح علماء التقنية الحيوية سلسلة من الطرق الجيدة التى تجعل النباتات عقيمة ، اما أحد الجنسين أو كلاهما ، وقد قاموا أيضا باستنباط الجينات المجددة ، التى تعكس تأثير عقم الجين الذكرى . وقد أتاح ذلك للنباتات التى تحمل العقم الجينى الذكرى من أن تحصد على حدة — بدونه ، سوف تموت النباتات خلال جيل واحد بسبب نقص الذكورة .

بروتينات التخزين النبـــاتى PLANT STORAGE PROTEINS

بروتينات التخزين النباتى ، هى البروتينـــات المتراكمة بكميات كبيرة فى البذور ، ليس بسبب خصائصها الانزيمية أو البنائية ، لكنهـــا فى بساطة شديدة كوسط مناسب للأحماض الأمينية من أجل استخدامها عند انبات البذور . وتعتبر هذه البروتينات مهمة بالنسبة لعلماء التقنية الحيوية لسببين :

اختزان البروتينـــات كمصـــــدر للبروتين : يأتى الكثير من الغذاء العالى البذور النباتية أو الفواكه ، والكثير من البروتين فى هذه البذور يعتبر بروتينا اختزانيا . وأى تحسين للمحتوى الغذائى لهذه البروتينات

يواكبه تحسن فى الغذاء البشرى • والعديد من بروتينات الخزن على وجه التخصيص ، تعتبر فقيرة فى بعض الأحماض الأمينية الضرورية ، وعادة تكون تلك الأحماض المحتوية على الكبريت • وتسمى هذه البروتينات ببروتينات المرتبة الثانية ، لأنها لاتستطيع أن تقدم مصدرا جيدا للبروتين للانسان بصفتها الخاصة • والغذاء الذى يعتمد على مصدر بروتين تخزينى فقط من أجل كل بروتينه تقريبا ، قد يكون لديه نقص فى واحد أو اثنين من الأحماض الأمينية ، بالرغم من أنه يكون كافيا تماما فى البروتين الحجمى ويؤدى الى نقص مرضى • ان تحسين البروتينات من أجل الاستخدام الغذائى سيبحث فى هندستها لكى تحتوى على الكثير من الأحماض الأمينية الأساسية ، وبذلك يكون مصدرا ذا رتبة أولى من المصادر البروتينية •

البروتينات الاختزانية كنظم تعديل : ان البروتينات الخزنية ، تنتج فى كميات كبيرة جدا بالمقارنة بالبروتينات الأخرى ، ويتم خزنها فى أجسام ثابتة محكمة داخل بذور النبات • وهناك العديد من الباحثين الذين يبحثون فى جعل النباتات تنتج بروتينات أخرى بكميات كبيرة مشابهة (حوالى ٦٠ ٪ من بروتين البذور الكلى ، ١٥ ٪ من الوزن الكلى للبروتين) وفى شكل مناسب • وتعتبر البروتينات التخزينية جلوكوزية أيضا ، بالرغم من أنها لا تتم بنفس الطريقة التى تتم بها جلكزة الخلايا الثديية •

والطريق الأمثل تم تجربته عن طريق النظم الوراثية للنبات ، ويتم عن طريق وصل الجين من أجل البروتين المرغوب فى وسط جين بروتين الاختزان النباتى • هذه البنية سوف تنتج بعد ذلك بروتينا مندمجا فى البذور ، والتى يمكن تحفيزها لتدر الانتاج المطلوب فيما بعد • والبروتين المفضل للقيام بهذا العمل هو بروتين الخزن النباتى 2 S ، والذى تم انجازه مع نظام نموذجى فى Arabidopsis thaliana وفى Brassica napus (زيت اللفت البذرى) • وقد لا يكون هذا هو البروتين النموذجى ، وحيث انه صغير ، فان وصل جين كبير فى وسطه بالداخل سوف يؤدى الى تشويه بنيته •

والمدخل الأكثر راديكالية ، سيكون عن طريق استخدام مثيرات للبروتين الاختزانى لعمل جين تخليقى كامل • وقد يكون هذا من الصعوبة، كما لو كان البروتين من الصعب هدمه ببساطة ، وانه يجب أيضا توجيهه الى التجاويف التخزينية داخل البذور • وتعتبر الآلية التوجيهية لحويصلات خزن البذور غير معروفة ، بالرغم من أن البروتينات قد تم توجيهها الى حويصلات خلايا نباتية أخرى بطريقة ناجحة •

البـــلازميد PLASMID

البلازميد هو قطعة صغيرة من ال د ن أ التى تستطيع أن توجد داخل الخلية ، منفصلة عن خلية د ن أ الرئيسية . وهذا يعنى أنهــا يجب أن تكون قادرة على نسخ نفسها داخل الخلية ، وعلى ذلك فان البلازميدات ، لها عناصرها الجينيه الصحيحة داخلها لكى تجعل انزيمات الخلية قادرة على نسخها عند انقسام الخلية .

وتوجد البلازميدات فى معظم الكائنـــات العضـــوية الدقيقة ، والبلازميدات التى توجد فى البكتيريا ، تكون غالبـــا فى دوائر ثابتة من ال د ن أ ، والموجود منها فى الخميرة ، هى أنواع خطية من ال د ن أ ، مثل الكروموسومات الصغيرة جدا .

وتستخدم البلازميدات بتوسع فى الهندســـة الوراثية ، كقواعد للجزيئيات المتجهة ، ولما كانت تلك البلازميدات صغيرة جدا ، فانه يصبح من السهل استغلالها . (وعلى عكس كروموسوم أ. كولاى ، الذى يحتوى على ثلاثة ملايين من القـــواعد ، هو جزىء يبلغ سمكه ٨١٠٥٢ ـ ٩ من المتر ، ويكون مرتبطا بدائرة محيط قطرها ١ مم . ان أنبوبة تحتوى على بليون من هذا الجزىء يصبح من الصعب صبها ، وان قوى القص الناتجة عن التقليب ، سوف تؤدى الى اتلاف معظم الجزيئيات) . والبلازميدات لها أيضا مواقع قليلة من انزيمات التقييد بداخلها ، وعلى ذلك فانه يصبح من الســـهل نسبيا فصلها فى مكان واحـد ، ثم وصلها بقطعة غريبة من ال د ن أ ، ثم وصل الطرف مرة أخرى . ويمكن استغلالها أيضا لكى تكون موجودة فى نسخ عديدة داخل الخلية ، فضلا عن النسخة الواحدة للكروموسومات العادية والبلازميدات . والبلازميدات هى نوع خاص من الايبسوم ، وهو الاسم الجينى لأى د ن أ صغير يكون موجودا على هيئة كيان مستقل ، داخل خلية طليقة من خلية الكروموسومات الرئيسية ، وقد تكون بعض الفيروسات أيضا أيبوسومات ، توجد مثل ال د ن أ داخل خلية لفترة طويلة من الوقت . (وهذا لاينطبق على الفيروسات الارتجاعية . وهذه الفيروسات توجد مثل ال د ن أ داخل الخلية ، لكن ال د ن أ الخاص بها يكون متصلا بالكروموسومات نفسها) .

انظر أيضا القوة الموجهة ص : ٣٩٩ .

تصنيع السكريات العديدة

POLYSACCHARIDE PROCESSING

أحد الاستخدامات الشائعة للانزيمات الصناعية ، يأتى فى صناعة الغذاء ، وبصفة خاصة فى تصنيع متعدد السكريات المعقدة ، مثل النشا والبكتينات (وهى مواد توجد فى الثمار اليانعة ، وبخاصة التفاح ، وتنحل فى المياه المغلية ، ثم تشكل عند التبخر مادة هلامية) • وتستخدم الانزيمات فى العديد من العمليات •

★ السيولة (liquefaction) : وهى عملية انتشار النشا فى معلق جيلاتينى (وهو ما يحدث فعلا لدقيق الذرة ، عندما يغلى ويصبح قوامه كثيفا) وتتحلل النشا مائيا أيضا الى جزيئيات قصيرة بواسطة الانزيمات مثل انزيم التبرعم وانزيم أميلاز ألفا • ولما كانت السيولة تتم غالبا فى المحاليل الساخنة ، فان أحد المنتجات البيوتقنية هو الميلاز ــ ألفا الثابت حراريا ، وانزيم التبرعم ، الذى يتم عزله من البكتيريا المحبة للحرارة (thermophilic bacteria) ، التى تعمل عند درجات حرارة تصل الى ٨٠ أو ٩٠ درجة مئوية •

★ التسكر (saccarification) : وهى عملية تكوين السكريات ذات الوزن الجزيئى المنخفض ، وهو غالبا ما يكون أساسا الجلوكوز ، من النشا المسيلة • وتوجد أنواع مختلفة من الانزيمات التى تقوم بهذا العمل : الأميلازات وانزيمات التبرعم التى تقوم بتحليل النشا ، انزيم السكر ، الذى يقوم بتحليل السكروز ، وأيسومرات الجلوكوز التى تحول الجلوكوز الى فركتوز أكثر حلاوة •

★ نزع التفرع (debranching) : وهو مصطلح كيميائى فضلا عن أن يكون عملية ، وهى عملية التخلص من الفروع الثانوية من جزيئيات النشا أو البكتينات الطويلة ، ويترك الجزيئيات الطويلة والمستقيمة ، والتى يصبح من السهل تحليلها فى العمليات المتقدمة • والسكريات العادية المتفرعة وغير المتفرعة لها أيضا العديد من خصائص المادة الهلامية على الغذاء • وتستطيع انزيمات مثل انزيم التبرعم والأيسوميلاز أن تقوم بعملية نزع التفرع من النشا •

انظر أيضا الانزيمات المحللة للسكريات العديدة ص : ٢٠٥ •

التعديل البعـدى الانتقـالى

POST-TRANSLATION MODIFICATION

هو مصطلح شامل لتغطية التغيرات التى يخضع لها البروتين بعد ان يتم تخليقه كمتعدد ببتيدى أولى . وتشتمل هذه التغيرات على الآتى :

التسـكر (glycosylation) : ويعتبر هـذا واحدا من التعـديلات البعدية الانتقالية الحساسة بالنسبة للمستحضرات الصيدلية الحيوية (انظر التسكر) ص : ٢٠٦ .

ازالة ميثيونين الطرف ـ ن (أو ميثيونين الفورميل ـ ن) : وتصنع كل البروتينات تقريبا بواسطة ميثيونين كحمض أمينى أولى لها ، وهو عادة تتم ازالته . وأحيانا تتم ازالته كجزء من :

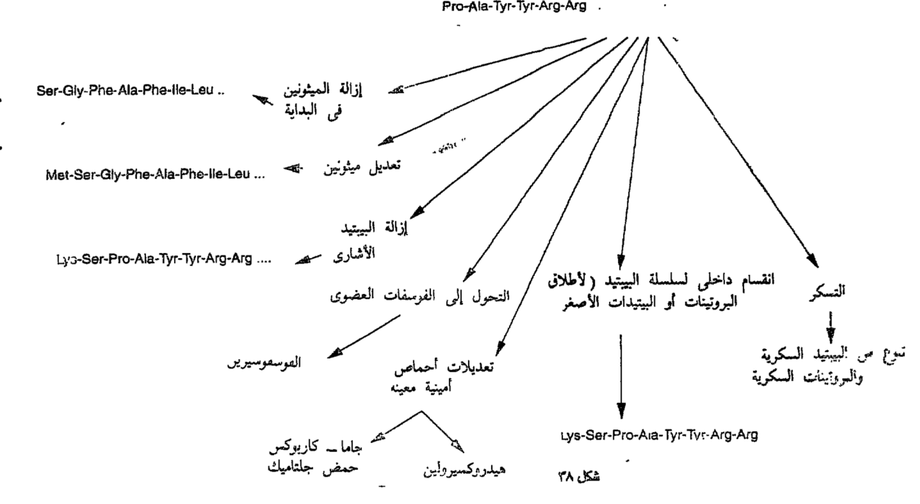
ازالة الببتيد الفردى : الببتيدات التى ستدخل الى الأغشـية ، تفرز فى حجيرات خلوية خاصة (مثل الميتوكوندريون أو داخل الحويصلات أو الليسومات) لها خيوط قصيرة من الأحماض الأمينية عند جبهتها تسمى بالببتيد الاشارى . وهذا الببتيد يعطى اشارة للخلية بالمكان الذى يذهب اليه البروتين وتشطر كجزء من الآلية لتوصيلها هناك .

الأستلة ، الفورملياشن : هذه والقليل من التعديلات الأخرى تحول المجموعات غير النشطة نسبيا الى مجموعات أكثر نشاطا . وهى غالبا تضع قيد الاستعمال المجموعة الأمينية الطرفية لبروتين ، محدثة الطرف ـ ن المحمى .

تعـديل الحمض الأمينى : وهذا هو التعـديل الكيميائى للأحماض الأمينية بعد اندماجها فى سلسلة البروتين . وهى تعتبر نادرة نسبيا ، لكنها يمكن أن تحدث تأثيرات حساسة على وظيفة البروتين . ومن الأمثلة على ذلك تعديل الجلوتاميت لتكوين جلوتاميت جاماكاربوكسى بواسـطة التفاعل المحفز لفيتامين — K فى كبد الثدييات ، وهيدروكسيلية البرولين الى هيدروكسيل البرولين فى الكولاجين داخل الحيوانات .

انظر أيضا نظم التعديل ص : ١٧١ ، الافراز ص : ٣٥٩ .

انظر الرسم : رقم : ٣٨ .



شكل ٣٨

وهذا هو التحليل الذى يدرس قابلية بعض النـاس للاصابة ببعض الأمراض كنتيجة لجيناتهم · والعديد من الأمراض لها مركب وراثى ومركب بيئى ، وان البيئة السيئة أو الجين السيىء ، يمكن أن يعجلا فرص العدوى بالمرض · وبالنسبة الى بعض الأمراض النادرة الخاصـة بالجهاز المناعى مثـل التهاب الفقرات المفصلية (ankylosing spondylitis) فانه توجـد هناك فرصة أكثر ب ٨٠ ضعفا فى أن حاملى بعض الأمراض سيصـابون بالمرض عن طريق حاملى الأمراض الأخرى ، وبالنسبة للأمراض الأخرى فان التأثير يعتبر أقل خطورة · ومن بين هذه الأمراض التى درست ولها مركب وراثى هى :

العـديد من اضطرابات الجهاز المناعى ، التى تشتمل على الربو ، الاكزيما ، الأمراض الخطيرة ، الحساسية ·

البول السكرى ·

ضغط الدم المفرط ·

بعض أنواع السرطان (وليس معظم السرطانات) ·

فـرط الحســاسية ، ورد الفعـــل الشـديد بالنســبة للدواء والكيمــاويات ·

وهناك سلسلة من الأمراض الأخرى التى قد يكون لها مركب وراثى أساسى ، وعلى سبيل المثال :

الشيزوفرنيا ·

الكآبة الاكلينيكية ·

مرض الأوعية الدموية القلبية ·

ان الاهتمام البيوتقنى لهذه القابلية الوراثية يعتبر ثلاثة أضعاف :

أولا ، اذا كان هناك جين مرتبط ، فاننا نأمل باستخدام تقنيـة الد ن أ فى الكشف عن هـذا الجـين واكتشـاف من الذى يكون لديه القابلية لهذا المرض · ثانيا ، ونأمل فى اكتشاف ما يقوم به الجين ، ومن ثم نصمم علاجا للتغلب عليه · وأخيرا ، اننا نحاول أيضا تحديد البيئة التى تتفاعل مع الجين لاحداث المرض ومن ثم تقليل حدوث المرض عن طريق تقليل فرصة تعرض أى شخص لهذه البيئة ·

وتوجـد تضمينات أخلاقية وقانونية واضحة لاستخدام المعـلومات الوراثية البشرية فى هذا الخصوص · بالرغم من ذلك فانه يوجد أيضا

تضمينات عملية • ان معظم هذه النزوعات سوف لاتسبب عن طريق جين ، ولكن عددا من الجينات ، والتى يجب ان تشخص وتفهم جميعها• بالاضافة الى ذلك فان تأثير الجينات سوف لايكون واضحا فى كل شخص ــ فانها ستكون نزاعة الى المرض ، وليس بالضرورة مسببة له • وهذا يعنى أنه يمكن تمييزها فقط من خلال دراسات احصائية كبيرة • ويعتبر هذا من الأبحاث الرئيسية التى يضطلع بها ، ويعتبر هذا أحد الأسباب الملغزة، عندما تكون الجينات للعديد من الأمراض الوراثية النادرة قد تم اكتشافها، وان الجين أو الجينات بالنسبة لأكثر الأمراض شهرة مثــل ضغط الدم المفرط لا يزال غير معروف •

وبالرغم من هذا ، فان العديد من الشركات قد تمت اقامتها فى الولايات المتحدة من أجل استخدام تقنيات ال د ن أ فى اكتشاف الميل الى المرض ، وان أحد أهداف مشروع المادة الوراثية البشرى (انظر مشروع المادة الوراثية البشرى) هو تقديم المعلومات عن الجينات التى قد تجعل بعض الناس لديهم قابلية لبعض الأمراض •

انزيمات تحليــل البروتين PROTEASES

البروتيازات هى الانزيمات التى تقوم بتحليل البروتينات • ويوجد أربعة استخدامات متميزة لهذه الانزيمات فى مجال التقنية الحيوية • ان استخدامها يعتمد جزئيا على رخص المواد التى تصنع منها ، وجزئيا على نوعيــــة هذه الانزيمات ــ أى ما اذا كانت تتخلص من كل البروتينـــات بطريقة غير متميزة أو بروتينات قليلة فقط عند مناطق معينة •

ويتم انتاج ثمانية آلاف طن من البروتيــاز من المصادر الفطــرية والميكروبية كل عام ، ويستخدم معظمها فى المنظفات • والبروتيازات غير المتخصصة نسبيا تستخدم فى هضم المادة البروتينية فى الأوساخ ــ انها غالبا البروتين الممسوخ الذى يجعل البقع العضوية من الصعب تنظيفها • وبعض من هذه المنظفات تباع كمنتجات بالتجزئة ، لكن الكثير منها يستخدم فى التنظيف الصنــاعى ، وبما ان البروتيازات انزيمــات قوية ، فانهــا تستطيع ان تنزع البروتين مــن بشرة المستخدم ، اذا لم يتــم التعامل معها بحرص •

ان استخداماتها الرئيسية الأخرى تكون فى صناعة الغذاء ، حيث يستخدم الرنين الميكروبى على نطاق واسع فى صناعة الجبن كبديل للرنين

الموجودة فى معدة الأبقار · والمجال الناشىء فى استخدام البروتيازات ، ينطوى فى تنعيم اللحوم ، وتنشيط نكهة الطعام عن طريق تغيير البروتينات داخل هـذه الأطعمة · ويتطلب هذا الاستخدام بروتيـازات أكثر نقاوة (وهى بحالتها أو البقايا المطبوخة التى ستؤكل) وتعتبر الانزيمات عادة متخصصة تماما ، عند اختراقها نوعا واحدا من البروتين فى موقع معين تماما · ومن الأمثلة على ذلك ، انزيم الكولاجيناز ، وهو الانزيم الذى يحطم الكولاجين ، وهو البروتين المسامى فى النسيج الضـام مثل الوتر · ويشارك الكولاجين أيضا بطريقة فعالة فى خشـونة اللحوم ذات القيمة المنخفضة : وعلى ذلك فعند نقع اللحوم ذات النوعيـة المنخفضـة فى الكولاجيناز ، فانه يعمل على تطريتها ·

والاستخدام الثالث للبروتيـازات ، يأتى فى التطبيقـات الطبيـة الحيوية · العديد من المستحضرات الدوائية الحيوية ، سواء المخطط لها أو الجارى تطويرها لها نشـاط بروتيازى (مثل تلك التى تحدث تخثر الـدم ـ thromobolytics) ، لكن هـذه العقـاقير تعتبر جزءا من صناعة البروتياز بالرغم من ذلك ، فان البروتيازات ذات الأنشطة الكبيرة لها ايضا تطبيقات طبية حيوية فى مجالات مثل نزع الجروح (نزع الطبقة الكثيفة من مادة البروتين التى تتكون على أسـطح الجروح والتى تبطىء التئـام الجرح وتكون الندبة) ، وكمساعدات للهضـم · ويمـكن استخدام البروتيازات أيضا اما كاضافات للطعام أو فى اعداد الأغذية السابقـة الهضم للناس فى المستشفيات · وفى هذه الحالة ، فان الانزيمات يجب أن تكون على درجة من النقاوة الدوائية ·

والاستخدام الأخير للبروتيازات هو من خـلال تفاعلات الانتقـال الحيوى · بالرغـم مـن ان التفاعل الطبيعى للبروتيـاز هو بتمزيق الببتيدات ، اذا تم استخدامها فى حالات ، يكون فيهـا الماء الحر قليلا جدا (فى المذيبات غير المائية ، على سبيل المثال) أو اذا تم استخدامها فى حالات تكون فيها الأحماض الأمينية متاحة حرة لكن أحد الببتيدات المصنوعة منها قد أزيلت بمجرد تكوينها ، حينئذ تستخدم البروتيازات فى عمل ببتيدات قصيرة · وعلى ذلك فان الببتيد الثنائى ، المحلى الصناعى الاسبرتـام ، يمـكن تصنيعه من حمض الاسبرتيك المشتق وميثيـل الفينيل الانين ، باستخدام البروتياز فى توصيلهما سويا ·

تبلر البروتين PROTEIN CRYSTALLIZATION

الجزء الرئيسى فى معظـم طرق تحـديد تركيب البروتين الثلاثى

الأبعاد ، ومن ثم القدرة على استخدام هذا التركيب فى تصميم الأدوية ، هو صنع بلورات من البروتين · ويعتبر هذا من الأمور الصعبة ، حيث ان الجزيئيات البروتينية لا تتصرف بطريقة ملائمة مثــل بلورات الأملاح ، وكلما كان حجمها كبيرا كان تصرفها سيئا · والحيلة عادة تكون من خلال صنع بلورات بطريقة بطيئة جدا وفى المحاليل المناسبة تماما ــ ولايجاد المحاليل المناسبة ، فان ذلك يتطلب كثيرا من الخبرة والوقت ·

والطرق الجــديدة فى تبلر البروتين ، وتشتمل على التبلر تحت الضغط العالى وفى الفراغ · ويقلل الضغط العالى كمية الحركة فى جزىء البروتين ، ويجعل التبلر يتم بطريقة أسرع فى بعض الحالات · ويعنى التبلر بالسقوط الحر أن البلورات لا يجب أن تمس جانب الوعاء الموجودة فيه · وبذلك لا يتأثر نموها بهــذا الوعاء · وقد أجرت ثمــانى شركات وعشرة معاهد بحثية تجارب على تبلر البروتين فى بعثة المركبة الفضائية كولومبيا فى يناير عام ١٩٩٠ ·

ودراسة هــذه البروتينات المتكونة تسمى بعلم البلوريات · ويتم اجراؤها بواسطة أشعة اكس : ان نمط أشعة اكس الذى يحيد البلورة البروتينية يعتبر بالغ التعقيــد ، ويعتمد على الطريقة التى ترتب بها كل الذرات داخــل البلورة · ومن النمط المناســب (أو بأكثر دقة توزيع الشحنة الكهربية ، أى كثافة الالكترون) يمكن استنتاج الذرة · ويمكن الحصول على أشعة اكس من أنبوبة أشعة اكس التقليدية ، لكن المصدر الشائع فى هذه الأيام هو الاشعاع السينكروترونى ، لأنه مرتفع الأحادية اللونية (أى أن له طولا موجيا واحدا) ويعتبر كثيفا جدا ·

هندســة البروتين PROTEIN ENGINEERING

هندسة البروتين هى التصميم ، الانتاج ، وتحليل البروتينــات المتغيرة غير الطبيعية · وقد يعتبر هذا عملا بطوليا ، اذ لم يستخدم البروتين الطبيعى كنقطة بداية · وعلى ذلك تشتمل هندسة البروتين عادة على تعديل البروتينات الحالية ·

ولهندسة البروتين عدد من الأهداف :

تحسين ثبات البروتين : انزيمات البروتياز التى تم تعديلها وراثيا من أجل ثبات أكبر ، توجد الآن فى الأسواق ·

- تغيير نوعيـــة الركيزة الانزيمية : تحفز معظم الانزيمـــات سلسلة قليلة جدا من التفاعلات ، وقد يكون من المفيد امكان تغيير هذه السلسلة ، بحيث انها تتفاعل مع منتجات أخرى كثيرة تجارية . وتستطيع هندســة البروتين أن تقوم بهذا عن طريق تغيير الأحماض الامينيـــة حول الموقع النشط للانزيم ، والتى تكون فيه قطعة الجزىء مرتبطة تماما بالركيزة وتقوم بتحفيز التفاعل . وبتغيير الأحماض الامينية ، فان القوى التى تحمـــل الركيزة فى مكانها تتغير ، وبالتالى فان الجزيئيات التى يعرفها الانزيم جيدا تتغير . والمثال المثير لذلك ، كان بتحويل malate dehydrogenase الى lacate dehydrogenase ، وهمـــا الانزيمـــان اللذان يحفزان أنواعا متشـــابهة من التفـــاعلات فى ركائز مختلفة . ولســوء الحظ فلا MDH ولا LDH وهما الانزيمان السابقان ، يعتبران من الانزيمات المفيدة على وجه الخصوص ، ولم يكن هذا نجاحا لأى انزيم تجارى .

تغيير التفاعل العقاقيرى : والكثير من هندسة البروتين يعتبر موجها الى المستحضرات العقاقيرية الحيوية . وفى هذا المجال يتم البحث عن تغيير النشاط البيولوجى للبروتينات ، والتى يكون لها تأثيرات يمكن استخدامها كأدوية ، وذلك بجعل التأثيرات أكثر فاعلية ، أكثر تخصصا ، بمشاركتها فى آليات استهدافية ، بحيث انها تؤثر فقط فى خلايا قليلة أو أنواع من الخلايا ، وبتحسين فترة صلاحيتها داخل جسم المريض ، أو بتقليل التأثيرات الجانبية .

انظر أيضـــا دراســـة تغير تركيز الدواء مع الزمن ص : ٣٠٦ ، ثبات البروتين ص : ٣٢٧ .

التسلســل البروتينى PROTEIN SEQUENCING

ان تحديد تسلسل الأحماض الأمينية فى بروتين معين ، يتم بطريقة كيميائية عن طريق دورة من التفاعلات التى يزال فيها واحد من الأحماض الأمينية فى كل مرة . وتوجد عدة أجهزة وظيفية تقوم باجراء هذه السلسلة المعقدة تماما من التفاعلات بطريقة أتوماتيكية . ان عدد الأحماض الامينية التى يمكن تحديدها ، يعتمد على كمية البروتين المتاح وعلى طبيعة الأحماض الأمينية . ولا يوجد تفاعل فعال فى الدورة بنسبة مائة فى المائة ، وان تغير الفاعلية الى حد ما يعتمد على ماهية الأحماض الأمينية التى تجرى ازالتها من أجل التحليل . وعلى ذلك ، فبعد فترة من الوقت فان كمية الحمض الأمينى التى يجرى اطلاقها عن طريق دورة التفاعل ، يصعب الكشف عليها

لصغرها في مقابل زحام الأحماض الأمينية الأخرى التي تنطلق من هذه البروتينات ، والتي لم يتم كسرها في دورات سابقة ·

ومن الواضح أيضا أن البروتين يجب ان يكون نقيا بدرجة معقولة ، والا فان الناتج سيصبح خليطا من الأحماض الامينية في كل خطوة ·

ان الطريقة القيـــاسية الكيميـــائية تسمى ب **Edman degraation** وتبدأ العملية من الطرف الأميني للبروتين (النهاية – N) · في بعض البروتينات يكون للنهاية الطرفية N للحمض الأميني ، مجموعة كيميائية صغيرة مرتبطة بها – وهي عادة مجموعة ميثيل ، اثيتيل ، أو فورميل · ان وجود هذه المجموعة يجعل من الصعب بدء دورة التفاعل حينئذ يتطلب الأمر اعدادا مسبقا للبروتين قبل تحديد التسلسل ·

وتشتمل الطرق الأخرى على استخدام مقياس الكتلة الطيفي (MS) وخصوصا مقياس الكتلة الطيفي لمدفع الذرات السريع (FAB) ، يحظى بشعبية كبيرة · ويمكن اجراء تسلسل للبيبتيدات القصـــيرة في احدى التجارب باستخدام الترادف FAB-MS · وهو مقيـــاس الكتلة الطيفي الذي يوجد فيه جهـــازان وظيفيان من ال MS مشبوكان ببعضهما ، أحدهما لتكسير البروتين الى قطع وفصل القطع ، والآخر لتحليل القطع · وتستطيع طرق ال MS ان تتوافق مع مجموعات البيبتيدات ، وأيضا مع الجليكوبروتينات الدهنية ، والبروتينات التي تغيرت كيميائيا في الطرق الأخرى · ومن ناحية أخرى فان هذه الطرق تعتبر غير حساسة نسبيا وتحتاج مليجرامات من البروتين النقي كي تعمل بنجاح ·

وبسبب الصعوبات الناشئة في التسلسلات البروتينية في حـــدود حوالى ٤٠ حمضا أمينيا من أي بيبتيد الذي يمكن سلسلته في تجـــربة واحدة ، فان العديد من الباحثين يفضلون استنساخ الجين من أجـــل البروتين (اذا كان في مقدورهم ذلك) وعمل سلسلة لد د ن أ ، باستخدام الشفرة الوراثية لاستنتاج تسلسل الحمض الأميني للبروتين · وبالرغم من ذلك فانه توجد مشاكل فعلية مع هذه الطريقة (انظر الشفرة الوراثية وتخليق البروتين) ·

ثبـــات البروتين PROTEIN STABILITY

تعتبر البروتينات في المصطلحات الكيميائية مواد غير مستقرة تماما : ان من السهل عليها أن تغير طبيعتها (أي تتحول الى أشكال غير نشطة)

عن طريق الحرارة ، الأحماض ، القلويات ، وعن طريق بعض المواد الكيميائية مثل اليوريا والجوانيدين والتى تعرف بالعوامل المشوشـــة (Chaotropic Agents) • ويحدث الفقد للطبيعة عندما تنطوى السلسلة البرونينية للأحماض الأمينية عادة الى شكل مسلسل مترابط ، نوعى ، منتشر : ويكون تركيبه الثلاثى الأبعاد المرتب بعناية لسطحه مفقودا ، ومهما كانت وظيفته تفقد معه عادة • وتسمى العوامل المشوشة بذلك لأنها تستنتج هذا التحول التشوشى الكامل فى البروتينات •

اذا تم اجراء التفاعلات الانزيمية عند درجات حرارة عالية ، أو جعلت الأجسام المضادة أكثر استقرارا ، بحيث انها تدوم لفترة طويلة ، فان ذلك يسر علماء التقنية الحيوية كثيرا ، وعلى ذلك فانه يوجد عمل كثير فى محاولة تحسين ثبات البروتين • ومجالات العمل كالآتى :

استخدام انزيم آخر أكثر استقرارا ، خصوصا من البكتير المحب للحرارة •

زيادة عدد روابط الدياسللفيد داخـل البروتين : وهــذه الروابط تتكون من بقايا التسيسفين فى البروتين ، بمجرد ان ينطوى على شكله المناسب ، ساعد فى ادخاله فى هذا الشكل •

زيادة عدم القابلية الداخلية للماء : وغالبا فان الأحماض الأمينية التى تنتهى داخل بروتين مطوى بطريقة سليمة تعتبر من الأحماض الأمينية الصادة للماء (هيدروفوبيك) : وفى حالة انتشار البروتين ، فانها تكون معرضة للماء ، وهى عملية تحتاج الى طاقة ، والتى من أجل هذا السبب يميل لعدم حدوثها •

باضافة تفاعلات أخـرى مثبتة : سلسلة كبيرة من التفاعلات الأخـرى بين الأحماض الأمينية تساعد على حمل البروتين فى حالتـه الصحيحة • وتشتمل هذه التفاعلات على روابط الهيدروجين وقنطرات الأيون (أو الملح)•

فى جميع الحالات الثلاث الأخيرة ، فان مهندس البروتين يهدف الى اضافة أو تغيير الأحماض الأمينية لزيادة عدد التفاعلات المثبتة فى البروتين• وهذا يتطلب فهما تفصيليـــا بتركيب البروتين الثلاثى الأبعـاد ، تلك المعلومات التى يعتبر من الصعب جدا الحصول عليها •

يمكن تثبيت البروتين أيضا عن طريق اضافة عوامل مثبتة خاصـة الى خلاصاتها • والقليل جدا من الانزيمات تباع على أساس انها بروتينات نقية ــ ومعظمها يكون به العديد من المواد الأخرى فى تشكيلها لتثبيتها • وبعض من هذه قد يكون له تأثيرات خطيرة ، حيث تمد الفترة العمرية من بضع ساعات الى أسابيع •

ان ما بداخل كل منبت يعتمد تماما على الانزيم المختص ٠

ويعتبر الطى والثبات مهمين أيضا عندما يتم صنع البروتين بواسطة تقنية ال د ن أ المعالج ٠ وكثيرا فان البروتين الذى يصنع عند مستويات عالية داخل البكتير لايتم صنعه فى شكله البدائى (الطبيعى) ٠ وقد يكون ذلك محتملا لأن ترسيبات البروتين داخل الخلية تكون مثـــل الجســم الضمين ، او يحتمل ان تكون كذلك لأن البروتين يخلق أو يعدل بطرق مختلفة فى الخلية البكتيرية ٠ وهكذا فان جزءا من اجراءات التنقية للعديد من البروتينات المعالجة تشتمل على خطوات تكون جزئيا كاشفة للبروتين ثم تعيد طيه مرة أخرى ، وفى هذه المرة تكون تحت ظروف تسمح له بأن ينطوى بطريقة سليمة ٠ (ويمكن أن يساعد أيضا على التنقية ، عن طريق اختيارية الفض واعادة الطى المنتج المطلوب : البروتينات الملوثة تفشل فى الفض أو تفشل فى الطى مرة أخرى ، وبذلك يمكن تمييزه من المنتج) ٠ ومن الواضح انه يجب ان يكون من السهل نسبيا طى البروتين اذا كان مطلوبا استخدام هذه الاستراتيجية ـ بعض البروتينات لايمكن اعادة طيها فى بنيتها الأصلية بمجرد ان يتم فضها ٠

انظر أيضـــا رباط ثانى أكســـيد الكبريت ص : ١٤٠ ، الكراهة المائية ص : ٢٢١ ، تبلر البروتين ص : ٣٢٤ ، محبات الحرارة ص : ٣٨٢٠

الخلية بدون جــدار PROTOPLASTS

العـــديد من الخلايا ، تكون محاطة بجدران سميكة صلبة ٠ والخلايا النباتية والفطرية ومعظم الخلايا البكتيرية لها خـــلايا جدارية ٠ والخلية النباتية الأولية هى تلك الخلية التى نزع منها الجدار ، وتركت الخليــة عارية الا من الغشاء البلازمى الذى يحيط بها ٠

وتوجد هناك عدة أسباب للحاجة الى ذلك ، لكنها جميعا تشــتمل على جدار الخلية نفسه ٠ وفى الغالب فان مربى النبات يرغبون فى دمج خـــلايا نباتين مختلفين تماما واللذين لا يمكن تهجينهما بالطرق العـــادية ٠ بالرغم من ان جـــدار الخلية يأتى من هذه الطريقة ، ومرة أخرى لأن ادخال ال د ن أ الى الخلايا النباتية أو الخميرة من أجل الهندسة الوراثية يعتبر أمرا فى غاية الصعوبة ، والجدار الخلوى أساسا لا يتقبل أيا من الجزيئيات الكبيرة ٠ (ان ادخال ال د ن أ الى البكتيريا يعتبر حـــالة استثنائية لأن البكتيريا لها آليات لامتصاص ال د ن أ من الوسط المحيط بها) ٠ وعلى

ذلك فانه لاستغلال العديد من هذه الأنواع من الخلايا يتطلب منك أن تبدا بالخلايا النباتية الأولية ·

وتتولد الخلايا النباتية الأولية للنبات والخميرة بواسطة تحلل جدر خلاياها بواسطة انزيمات مناسبة ، والتى ستقوم بهضم الكربوهيدرات (النبات) ، والكيتين (بالنسبة للخميرة) فى جدار الخلية بدون أن تؤثر على دهن وبروتين غشاء الخلية ·

ان خلايا الخميرة وبعض النباتات يمكن اعادة توليدها من الخلايا النباتية الأولية ، على اعتبار ان الخلايا لم يتم رجها بشدة أثناء تحولها الى خلايا نباتية أولية فى المقام الأول · وعلى ذلك فان الخلايا النباتية الأولية التى تم استخدامها هندسيا ، يمكن تحويلها مرة أخرى الى خلايا عادية · وتفضل هذه الطريقة حيث ان الخلايا النباتية الأولية تعتبر أكثر عرضة للتهشم — حتى انها أكثر عرضة للكسر من الهجوم الفيزيائى أو الكيميائى عن الخلايا الحيوانية فى المستنبت — ولذا فانه يعتبر من الصعب استخدامها فى عملية تجارية من عمليات التقنية الحيوية · والخلايا النباتية التى تم اعادة توليدها بهذه الطريقة يمكن استخدامها بعد ذلك فى توليد النباتات ككل ، لذا ، فان استخدام الخلايا النباتية الأولية لخلايا النبات ، يعتبر كخطوة نحو هندسة النبات وراثيا ·

طرق التنقية : الأحجام الكبيرة
PURIFICATION METHODS : LARGE SCALE

أحد الأجزاء الرئيسية لعمليات التصنيع النهائية لمنتج التخمير هو عملية التنقية · وتستخدم طرق التنقية للحجوم الكبيرة المادة الطافية من التخمير الخام أو الخلية المتجانسة ، وعزل المنتج منها بشكل نقى تماما · وتباع الانزيمات الصناعية غالبا بهذا الشكل متوسط النقاوة كمنتج حجمى ، واذا تطلب الأمر أن يكون المنتج نقيا تماما ، فانه حينئذ يتم اجراء عملية تنقية ثانية ، غالبا تكون فى أحجام صغيرة · ان تنقية الخلايا من مستنبت ، تسمى عادة بالحصاد ، وتعتمد على طرق مختلفة تماما ·

وتوجد هناك سلسلة من طرق التنقية والتى تعتبر من رخص أسعارها ، حيث استخدام أحجام كبيرة من المواد التى تشتمل على الآتى :

الترسيب الملحى : ويضاف الملح بحيث ان مجموعة خاصة من البروتينات ، تترسب من المحلول ، وعند اضافة الماء الى المادة المترسبة يجعلها تتحلل مرة أخرى ٠

فصل السائل ــ السائل : وتسمى أيضا بعملية الفصل ذات المرحلتين ، وتستخدم هذه الطريقة ، فكرة أن المادة التى يرغب فيها ستتحلل بطريقة جيدة فى أحد المذيبات بينما لا تتحلل معظم الشوائب ٠ وتخلط المادتان بطريقة خاصة ، وبعد ذلك تنفصلان (عن طريق السماح لهما بالاستقرار ، بواسطة نظم الترشيح ، أو عن طريق الطرد المركزى الخفيف) ٠ ان هذه الطريقة تعتبر ناجحة فى حالة ما يكون السائلان غير قابلين للامتزاج ٠ ويمكن القيام بهذه العملية عدة مرات ، لتقليل كمية الملوث فى طور العينة كل مرة ٠ وبالنسبة للمستحضرات ذات الحجوم الكبيرة ، فانه من الضرورى أن تكون المرحلتان رخيصتين ، حيث انه من النادر أن تعاد الدورة بطريقة فعالة ٠ وأحد هذه المواد هو الماء (حيث انه يعتبر الأساس للوسط الاستنباتى) وبذلك تكون الأخرى مادة مثل البنزين ، الايثير ، أو البترول ٠

الاستخلاص المائى ذو المرحلتين : وفى هذه الحالة يتم رج البروتين مع خليط ذى أساس بوليمرى ، الذى يترسب عند استقراره ، فى طبقتين متميزتين (جليكول البوليثيلين PEG ، والملح هو الذى يقوم بهذه الحيلة ، على سبيل المثال) ، وترتب الظروف بحيث ينتهى المنتج الى طبقة واحدة ومعظم الملوثات فى الطبقة الأخرى ٠

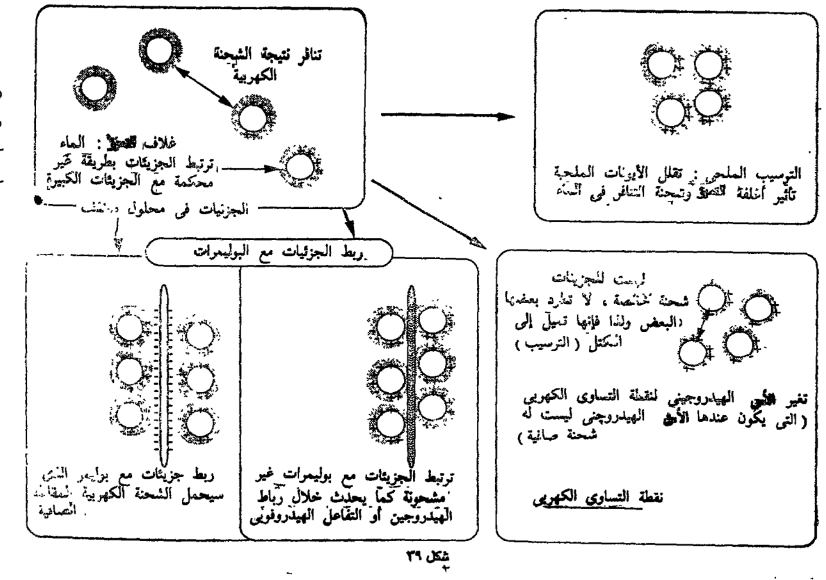
ترسيب البوليمر : بعض البوليمرات وخصوصا الجليكول بوليثيلين يمكن أن ترتبط مع البروتينات بطريقة معتدلة وتجعلها تترسب بطريقة منسجمة ٠

تغيير الطبيعة بالتسخين : وتعتبر هذه الطريقة بسيطة وفعالة اذا كان البروتين الذى يسخن ثابتا (ثابتا بالحرارة) : ويسخن الخليط تماما ، ومعظم البروتين يغير طبيعته ، وبذلك يتخثر ويرسب خارج المحلول ٠ والبروتين الثابت للحرارة يظل ذائبا ٠ وهذه الطريقة تعمل مع بعض البروتينات فقط ٠ ويمكن استخدامها أيضا فى بعض الظروف لفصل البروتينات من المنتجات غير البروتينية (مثل المواد الناشئة عن الأيض) ٠

عمليات فصل النقاط المتساوية الكهربية : تعتبر معظم البروتينات غير ذائبة تماما عند PH معين (نقطة تساويها الكهربية أو PK) ، ولذا أضيف الحمض أو القلوى حتى تكون درجة الحمضية للمحلول عند نقطة التساوى الكهربى هذه ، حينئذ فان هذه البروتينات ستترسب ٠ وباضافة الماء مرة أخرى ، فانه عادة يعيد تحليل المرسب ٠

انظر أيضا الحصاد ص : ٢١٢ ، طرق التنقية ذات الحجم الصغير ص : ٣٣٣ .

انظر الرسم رقم : ٣٩ .



شكل ٣٩

طرق التنقية : الأحجام الصغيرة
PURIFICATION METHODS : SMALL SCALE

ولما كانت معظم منتجات التقنية الحيوية يجب أن تكون نقية تماما ، من أجل استخدامها كعقاقير ، أو لانتاج الكيماويات الدقيقة ، فان طرق التنقية البسيطة نسبيا التى تعزلها من المستنبت ذى الحجم الكبير لا تعتبر مناسبة بدرجة كافية ٠ وعلى ذلك تتطلب خطوة أخرى من عملية التنقية ٠ ويوجد العديد من مثل هذه الطرق ، لكن القليل منها الذى يستخدم بطريقة تجارية ٠ وتعتبر معظمها طرقا كروماتوجرافية ، وفى هذه الحالة يمرر الخليط من خلال أنبوبة والتى تملأ ببعض المواد والتى سيلتصق بها بعض المكونات فى الخليط ولا تلتصق بها المكونات الأخرى ٠ ولا يهم فيما اذا كان المنتج الذى ترغبه يكون ملتصقا أم لا ، على أساس ان الملوثات ستقوم بعمل العكس ٠

الانجذاب الكروماتوجرافى (انظر التحليل الكروماتوجرافى الانجذابى ص : ١٦) ٠

ترشيح الجل : وهذه هى الطريقة الكروماتوجرافية التى تنفصل فيها الجزيئات عن طريق الحجم ٠ (أقطار الجزيئات) ٠

التبادل الأيونى : وهذه الطريقة تفصل الجزيئات تبعا لشحنتها ٠ حيث ان شحنة الجزىء تعتمد على ال PH ، وبالاتحاد بين ال PH المتغير والتبادل الايونى الكروماتوجرافى ، يمكن تحقيق فاعلية كبيرة فى تنقية البروتينات ٠

الكروماتوجرافية الهيدروفوبية : وهذا النوع من الكروماتوجرافية يستخدم انجذابا مختلفا والذى يكون لدى الجزيئات المختلفة من أجل المواد الهيدروفوبية ، أى بالنسبة الى المواد التى تعتبر كارهة للماء مثل اللدائن (فى مقابل المواد المحبة للماء مثل الورق) ٠ والأوجه الشائعة فى جميع طرق الفصل الكروماتوجرافى هى FPLC و HPLC ، والتى رفعت بنسب معينة من الأدوات المعملية الى طرق انتاجية فى بعض الحالات٠ و HPLC - وهى كروماتوجرافية السائل ذى الضغط المرتفع - تقوم

بضخ الخليط خلال العمود الكروماتوجرافى عند ضغط عال جدا ، لضمان فصل دقيق تماما فى فترة وجيزة . و FPLC-M كروماتوجرافية السائل ذى البروتين السريع ـ وهى تقنية أكثر تخصصا لفصل البروتينات ، وذلك بسبب أن المنتجات التقنى حيوية تعتبر بروتينـــات قد وجدت لها سبيلا فى الاستخدام . والضغط المستخدم فى FPLC يعتبر أقل بكثير عنه فى حالة ال HPLC ، وعلى ذلك يكون الجهاز المستخدم رخيصا بدرجة محسوسة .

انظر أيضا التحليل الكروماتوجرافى اللونى ص : ١١٥ .

R

RATIONAL DRUG DESIGN تصميم الدواء المنطقى

ويعتبر هذا الموضوع من المجالات النامية السريعة جدا للجهد البيولوجى ، جزئيا لأنه يقدم البديل لبرامج الفصل الكاملة التى تستخدم فى الأدوية المطلوب اكتشافها ، وجزئيا لأن التصميم يتم من خلال الكمبيوتر وينتج صورا ملونة • ان التقنية الأساسية تتم من خلال عمل نموذج للتركيب الجزيئى لهدف من الدواء ، ثم تصميم جزىء دوائى يناسبه ، وهذا يأتى خلافا للطرق البديلة التى يتم من خلالها فصل عدد كبير من المركبات من أجل النشاط الدولى ، واختيار الدواء الذى يعطى احتمالا أفضل بالنجاح ، ثم اجراء قرعة من مجموعة متغيرات واختيار الدواء الأكثر احتمالا بالنجاح ، وتكرر هذه العملية الى ان يتم ايجاد العقار المناسب •

ويشتمل تصميم الدواء المنطقى على معرفة التركيب الكيميائى للدواء المستهدف ، الذى يعنى بطريقة ثابتة تقريبا معرفة تركيب البروتين• والتركيبات البروتينية تعتبر شيئا يصعب الحصول عليه : بينما يعتبر الحصول على تسلسل الحمض الأمينى للبروتين سهلا ، اذا أمكن تنقيته ، فى حين أن تحديد الطريقة التى تنطوى عليها السلسلة الببتيدية فى الفراغ يعتبر أمرا صعبا • ويشتمل اكتشاف البروتين عادة على استنساخ الجينات من البروتينات التى سترتبط بها الأدوية ، وجعلها بكميات كبيرة فى نظام التعديل • ويجب ان يتبلر البروتين بعد ذلك يصير استنتاج تركيب البلورات باستخدام أشعة اكس • وتعتبر هذه من العمليات الطويلة والصعبة • والعملية الفعالة والأكثر سرعة هى استنتاج تركيب البروتين من تسلسل الجين؛ بالرغم من ان هذا ليس متاحا حتى الآن ، الا اذا كنت ملما بالفعل بالكثير عنه أو البروتين القريب •

وتوجد هناك سلسلة من التقنيات الأخرى لتوجيه البحث من أجل العقاقير الجديدة ، مثل دراسات رباط المتقبل •

انظر أيضا الكيمياء الحسابية ص : ١٢٣ ، تبلر البروتين ص : ٣٢٤ ، فصل رباط المتقبل ص : ٣٣٦ •

وتعتبر هذه احدى الطرق ذات الأســاس التقنى الحيوى لاكتشاف العقاقير التقليدية (الكيميائية) • وتعتمد هذه الطريقة على حقيقة أن العديد من الأدوية تتأثر بالارتباط ببروتينات معينة (متقبلات) خارج أو داخل الخلايا : وهذه البروتينات ترتبط عادة بهرمونات أو خلايا أخرى ، وتتحكم فى سلوك الخلية ، بالرغم من انها قد تكون انزيمات أو عناصر انشائية للخلية • الا ان الدواء يتداخل مع الدور الطبيعى للبروتين •

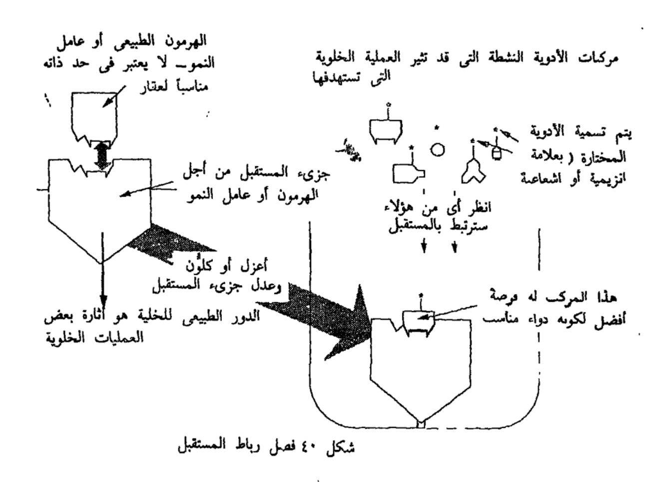
ولايجــاد عقــار يكون له تأثير معين على الخلية أو الحيوان ، ينطوى على تعريض الخلية أو الحيوان الى العقار ، وبعد ذلك يجرى البحث عن التأثير الأكثر مراوغة • وتعزل اختبارات رباط المتقبل البروتين المتقبل ، وبعد ذلك تبحث عن المواد الكيميائية التى تلتصق بهذا المتقبل • وتلك المواد التى تلتصق قد لا تكون العقاقير المناسبة ، لكن المواد التى لا تلتصق تكون بالتأكيد هى ليست المطلوبة ، وبذلك تكون قد قربت المجال •

ان المشاكل تعتبر مشكلتين : أولا ، يجب أن تعرف ما هو المتقبل المناسب • (وفى الواقع ، فانه بالنسبة الى العقاقير العديدة قد لايكون هناك أى متقبل والذى يكون خاصا بطريقة كافية ، أو متمركزا على خلايا قليلة بدرجة كافية • وتعانى العقاقير المضادة للسرطان من مشكلة ان الخلايا السرطانية لاتكون لها فى الغالب بروتينات وحيدة يستطيع الدواء ان يجعلها هدفا له) •

انظر الرسم رقم : ٤٠ •

ثانيا : وحتى بالرغم من انك قد حددته ، فانه يوجد عادة عدة آلاف من الجزيئيات لكل خليــــة ، وعلى ذلك فانت مضطر الى تشغيــل عدة كيلوجرامات من الفأر ، لكى تحصل على مليجرامات قليلة من المتقبل • وعلى ذلك فان المتقبلات يتم عزلها غالبا من خطوط الخلية المستنسخة ، والتى تم اختيارها لتعــدلها بطريقة مفرطة ، أو من الجينات المستنسخة التى تعدل المتقبلات فى الخميرة أو الخلايا الثديية •

وتوجد هناك عدة شركات عاملة فى استخدام فصل المتقبل والتى تشتمل على معظم شركات العقاقير الرئيسية ، وعدة شركات صغيرة مثل شركات بروتس وريسبتورتك ، اللتين تكرسان جهودهما من أجل تصميم



شكل ٤٠ فصل رباط المستقبل

الدواء المنطقي . والشركة الأكثر أبهة وفخامة هي شركة افيماكس ، وهي الشركة التي تطور طرقا كيميائية من أجل ترسيب أعداد ضخمة من البيبتيدات وقليلات التنوى على الرقائق السيليكونية الصغيرة واستخدامها في فصل هذه البيبتيدات والمركبات الأخرى من أجل قدرتها على الارتباط بالمتقبلات .

تقنية الـ د ن أ المطعم
RECOMBINANT DNA TECHNOLOGYz

هـذا هو الاسم الجامع لكل التقنيات التي جعلت من الازدهار الحديث ، للتقنية الحيوية أمرا ممكنا . وتسمى هذه التقنية أيضا ، هندسة الجزيء الحيوي ، خصوصا في فرنسا (ingenieur biomoleculaire) .

وتسمح تقنيات ال د ن أ المعالج لعالم التقنية الحيوية ، بأن يعزل ويكبر ، جينا واحدا من كل الجينات ، الموجودة فى كائن عضوى ، وعلى ذلك يمكن دراسة هذا الجين ، وتغييره وادخاله فى كائن عضوى آخر . ويعرف هذا الأسلوب أيضا باستنساخ الجين (لأنك تنتج مجموعة كاملة من الجينات المتطابقة) ، ويسمى الناتج أحيانا باستنساخ الجين ، أو ببساطة الاستنساخ . ويطلق على الكائن العضوى الذى يتم استخدامه بواسطة أساليب ال د ن أ المعالج ، بالكائن العضوى المستغل وراثيا (GMO) .

وتشتمل استخدامات تقنية ال د ن أ المعالج على المجالات الآتية :

★★ عزل الجينات : وتشتمل هذه الطريقة على وصل الجين بواسطة متجه ، ووضع الناتج داخل كائن عضوى مناسب ، ويكون عادة بكتيرا أو خميرة . هذا ال د ن أ الجديد يتم عمله من قطعتين من د ن أ على الأقل (الجين المستهدف والمتجه) ، ويسمى فى هذه الحالة بال (د ن أ) المعالج ، ثم تنمو بعد ذلك هذه المجموعة ، وتتضاعف (مجموعة الجين ـ المتجه) ، وهى عندما تقوم بهذا التضاعف ، فانها تنتج مستنبتا من الخلايا ، ويقال فى هذه الحالة ان ال (د ن أ) ، قد تم استنساخه داخل المتجه .

★★ تحديد وتشخيص الجينات : وتشتمل هذه الطريقة على ايجاد المستنبت الذى يحتوى على الجين المطلوب . ويتم ذلك باستخدام الطرق الكيمياحيوية ، لزيادة الطاقة من أجل تمييز ، جين من آخر ، والذى قد يكون فى ذروة تسلسل ال د ن أ (انظر تسلسل ال د ن أ رقم : ٩١) .

★★ الأسلوب المشابه هو المستنبت الثانوى : وفى هذه الطريقة يتم أخذ ، مستنبت جينى كبير ، وتجزيئه الى قطع صغيرة ، ويتم عمل مستنبت جديد من كل قطعة ، وهذا يعنى ان ما كان فى الأصل ، قطعة كبيرة من ال د ن أ ، أصبح الآن قطعا صغيرة ، قطعا أكثر ملاءمة . ويتم ذلك غالبا عندما تؤخذ قطعة كبيرة من ال د ن أ ويوضع فوقها العديد من الجينات ، ثم يتم فصل الجينات بأن يوضع كل جين فى مستنبت .

★★ تعديل الجينات : ويشتمل هذا الأسلوب على احلال ، أى شىء من قاعدة واحدة الى كتلة كاملة من الجين ، مع د ن أ آخر ، باستخدام الجينات المتحولة الموجهة الموقع .

★★ وضع الجينات فى كائن عضوى آخر : وفى بعض الحالات قد يكون هذا غير ضرورى ، بقدر ما تكون المعلومات عن الجين هى المطلوبة . ومع ذلك ، فانه بالنسبة لعالم التقنية الحيوية ، يعتبر وضع الجين أمرا

مهما ، وعلى ذلك ، يوضع الجين ، فى كائن عضوى آخـــر ، باستخدام احدى الطرق الآتية :
transfection, transduction, transformation, biolostics, electroporation, or microinjection.

انظر أيضـــا الموضوعات التاليـــة : biolistics الحقن الحيوى ص : ٦٤ ، electroporation الدمج الكهربى ص : ١٥٥ ٠

homologous recombination التمشيج المثلى ص : ٢١٦ ٠

pcr : سلسلة تفاعل البوليماراز ص : ٢٩٨ ٠

site-directed mutagenesis : الجينـــــات الطافرة الموجهـــة الموقع رقـــم : ٣٦١ ٠

transfection : النقل بالعدوى رقم : ٣٨٥ ٠

ال د ن أ المطعم : القطع والعدد
RECOMBINATION DNA : BITS AND KITS

توجد هناك عدة أجزاء من تقنية استنساخ ال (د ن أ) ، يشـــار اليها عادة ، دون أن تقرن بشرح اضافى ٠ والانزيمات والكواشف التى نتحدث عنها كثيرا هى :

★★ المكيف / الرابط : هذه هى قليلات التنوى القصيرة ، والتى تستخدم فى وصل جزيئيات ال (د ن أ) المشتتة ببعضها البعض ٠ ولكى يتم هذا الوصل فعلا ، فانها تكون بحاجة الى انزيم الربط ٠

★★ انزيم بوليمر ال (د ن أ) : وهـــو الانزيم الذى يصنع ال (د ن أ) ٠ ولكى يقوم بهذا العمل ، فانه يجب أن يكون لديه جزىء ال (د ن أ) لكى ينسخ منه (النموذج) ، وجزىء (د ن أ) قصير لكى يبدأ به (البادىء) ثم يقوم بعد ذلك باضافة القواعد الى البادىء ، ويستمر فى نسخ النموذج الى ان يصل الى النهاية ٠

★★ انزيم الربط (د ن أ) : وأحيانا أيضا ، انزيم الربط (t4 DNA) • ويقوم هذا الانزيم بربط جزيئيين من جزيئيات (د ن أ) المضاعفة الازدواجية مع بعضهما لكى يصنعا جزيئا طويلا واحدا •

★★ Klenow : وهو نمط من أنماط انزيم البوليمر (د ن أ) •

★★ الميثيلية : وهذه هى العملية (ومرة أخرى تتم بواسطة انزمات معينة ، الميثيلات) التى تضع مجموعات الميثيل على قواعد معينة فوق (د ن أ) • ان وجود هذه المجموعات الميثيلية ، يمكن ان يوقف بعض انزيمات التقييد التى تشن الحرب عند هذا الموقع •

★ ★ انزيمات التقييد : وهى الانزيمات التى تهاجم خيط (د ن أ) المزدوج ، عند تسلسلات قاعدية معلومة تماما • وفى أماكن أخرى غير محددة أيضا • وعلى ذلك ، فانها تقطع ال (د ن أ) المكلون الى قطع قليلة فقط • والمكان الذى يتم فيه القطع ، يسمى بموقع التقييد ، والخريطة التى تجمع كل هذه المواقع ، فى أحد المستنبتات ، تسمى بخريطة التقييد •

★★ الانزيمات الناسخة العكسية : هى انزيمات تصنع ال (د ن أ)، لكنها تستخدم النموذج (ر ن أ) ، لكى تقوم بالنسخ ، وليس ال (د ن أ) •

★★ انزيم بوليمر (ر ن أ) ويوجد من هذه الأنواع العديد فى كل مكان ، وخصوصا انزيم بوليمر (SP4 RNA)] • وتستخدم هذه الانزيمات ، فى صنع نسخة (ر ن أ) من (د ن أ) • وهى تحتاج الى نموذج ، ولا تحتاج الى بادىء •

انزيم بوليمر (Taq) : انزيم بوليمر (د ن أ) آخر يصنع من الكاسب الحرارى (thermus aequaticus) ، ومن انزيم يكون ثابتا عندما تصل درجة الحرارة الى ٩٥ درجة مئوية •

ويوجد العديد من « العدد » فى الأسواق ، مجموعات من الكواشف، الانزيمات ، وال د ن أ ، وحتى الكائنات العضوية أيضا التى تم تطويرها فى عبوات والتى تعمل سويا لتحضير عينات المشترى • ومن بينها تلك المنتشرة كثيرا ، وهى عبوات العدد (والتى تستخدم فى استنبات البكتيريا اللاقمة) ، النسخ عن طريق أنابيب الاختبار ، وعدد النسخ (التى تؤدى عملية النسخ والنقل فى أنبوبة الاختبار) ، العدد المستخدمة من

أجل الجينات المتحوله الموجهة الموقع ، العدد المستخدمة من أجل تسمية ال د ن أ مع النشاط الاشـــعاعى • الفللورية ، أو التسمية الكيميائية ، وهكذا •

وهناك اتجاه فكرى يقول بأن هناك العديد من العدد ، فى محيط البيولوجيا الجزيئية ، قد تم توجيهها الى لعبة ، وضع العدد المناســبة وتلقى النتائج • وعند القيام بذلك ، سواء فى وجود العدد ، فان الكاتب يرى ان العدد ، لها المجال الكبير الذى تستخدم من أجله ، وذلك للسماح للعالم ، بأن يركز على اجراء التجارب الخلاقة ، فضلا عن اللجوء إلى صنع جميع الكواشف التى يحتاج اليها •

تنظيـــم REGULATION

يشكو بعض رجال التقنية الحيوية أحيـانا ، من أن الصناعة قد أثقلت بالتنظيمات الكثيرة ، لكن الواقع العملى ، يوضح انها ليست متخمة بالتنظيمات ، مثل العديد من الصناعات الأخرى ، وخصوصا تلك الصناعات التى تعتمد على تقنيات جديدة نسبيا • والعديد من أشكال التنظيم فى مجال التقنية الحيوية ، قد تمت تغطيتها فى هذا الكتاب •

★★ حقوق الاختراع والملكية الفكرية •

★★ أمان الكائنات العضـــوية الدقيقة ، والتركيبـــات المورثة هندســيا •

★★ أمان الكائنات العضوية المورثة هندسيا ، والمزمع توزيعها الى العالم الخارجى •

انظر أيضا التصنيف الآمن للكائنات العضوية المجهرية ص : ٢٦٥ •

براءات الاختراع ص : ٢٩٥ •

تنظيم التصريح بتداول الكائن العضوى ص : ٣٤٢ •

تنظيم التصريح بتداول الكائن العضوى
REGULATION OF ORGANISM RELEASE

ان التنظيمات الخاصة ، بالتصريح المتأنى لتداول الكائنات العضوية ، وخصوصا تلك الكائنات العضوية المستغلة وراثيا ، تتنوع تنوعا كبيرا · والولايات المتحدة لديها مجموعة مستقلة تماما من التنظيمات التى تراقبها وكالة حماية البيئة (EPA) ، بينما تتفاوت التنظيمات الأوربية تفاوتا كبيرا ، بدءا من تلك التنظيمات الأكثر تقييدا (الدنمارك) ، الى التنظيمات الأكثر تحررا (ايطاليا واليونان) · وطبقا للمقاييس الأمريكية · فانه قد تم بحلول عام ١٩٨٩ ، ان كان هناك ١٤٠ تصريحا متأنيا لاجراء التجارب فى الولايات المتحدة ، وحوالى نصف هذا الرقم فى أوربا · واعطاء التصاريح المتأنية لاجراء التجارب فى الولايات المتحدة ، يخضع لجدل ونقاش موسع من الجمهور بخصوص أمان هذه التجارب ، وفى أوربا ، حيث يكون وصول الجمهور الى البيانات الخاصة أمرا صعبا ، فان القوانين ، مثل قانون حماية البيئة البريطانى ، يسمح للجمهور بالوصول الى البيانات الخاصة ، التى تعنى بالتصريح المتأنى لاجراء التجارب الفعالة ، بأن تسمح لهم بنفس المستوى بالمشاركة الجماهيرية التى تتم فى الولايات المتحدة ، والتى نقلتها الخبرة الأمريكية الى البلدان الأوربية · وبحلول عام ١٩٩٢ ، فان كل الدول الأوربية ، ستخضع الى الالتزام بتوجيهات القانون ٩١/٢٢٠ ، والخاص بمراقبة ، والاعلام عن التصريح المتأنى ·

السلطات التنظيمية (الولايات المتحدة)
REGULATORY AUTHORITIES (US)

توجد فى الولايات المتحدة ، هيئات تنظيمية متعددة ، والتى تكون مهمتها مراقبة صناعية التقنية الحيوية · وتعتبر من الأمور العامة ، فان شروط هذه الهيئات بالنسبة لأمان وكفاية منتجات التقنية الحيوية شروط صارمة · وعلى ذلك تهدف جميع شركات التقنية الحيوية ، الوفاء بمتطلبات الولايات المتحدة التنظيمية ، على فرض ان الولايات المتحدة تعتبر السوق الكبيرة والوحيدة لهذه المنتجات ، والتى يصعب أيضا الدخول والتنافس فيها من الخارج ·

وهذه هى بعض الوكالات التنظيمية المهمة :

★★★ مجلس سياسات التقنية الحيوية القومى (NBPB) ، ويوفر لجنـــة علمية استشارية ، لوزارة الصحة والخدمات الانسانية ، لمناقشة المسائل العلمية المترتبة على تنظيم التقنية الحيوية ٠

★★★ مكتب الرئيس للعلوم والسياسة التكنولوجية (OSTP) الذى حل محل لجنة تنسيق علوم التقنية الحيوية (BSCC) ٠ وله نفوذ كبير فى تقييم الأسس العلمية لتنظيم التقنية الحيوية ، ويسدى النصح الى الحكومة الفيدرالية بالنتائج التنظيمية ٠ وتتداخل لجنة احالة الدعوى ومجموع الأعضاء بفاعلية مع (NBPB) ٠

★★★ ادارة الأغذية والعقاقير (FDA) وتقوم بمراقبة وتنظيم كافة العقاقير الطبية والأجهزة ، والأغذية الجديدة ومستحضرات التجميل، للتأكيد بأنها بحالة جيدة ، وغير مؤذية لصـــحة الإنسان ٠ وهى وكالة مستقلة ، وهى الوكالة التنظيمية الرئيسية ، والتى يجب على أية شركة أن تأخذ موافقتها قبل البدء فى صنع عقار جديد ، أو جهاز طبى قبـل تداوله فى الأسواق ٠ وبصفة عامة ، فان تنظيمات (FDA) ، قد أفسحت المجال للدول الأخرى فى مجال التقنية الحيوية ، لأن سوق الولايات المتحدة تسيطر على منتجات التقنية الحيوية ، وعلى ذلك فان كل الدول ترغب فى أن تتأكد من أن عملياتها ومنتجاتها تتماشى مع متطلبات FAD التنظيمية٠ وتشمل تنظيمات ال FDA فعالية العقار ، ومن ثم كيفية اجـــراء التجارب عليه ٠ وكيفية تصنيعه (انظر GLP/GMB رقم : ١٢٨) ، والصـيغة الكيميـائية التى استنبط بهـا العقـــار ٠ ومن الملاحظ أنه منذ عام ١٩٥٨ ، فان عبء اثبات ان العقار أو المادة المضافة الى الغذاء يعتبر من مسئولية المنتج ، وان (FDA) ليست مسئولة عن اثبات أن العقـــار غير آمن ٠

★★★ وكالة حماية البيئة (EPA) : وهي المسـئولة عن تأثير التصريح المتأنى لتجارب الكائنات العضوية على البيئة ٠

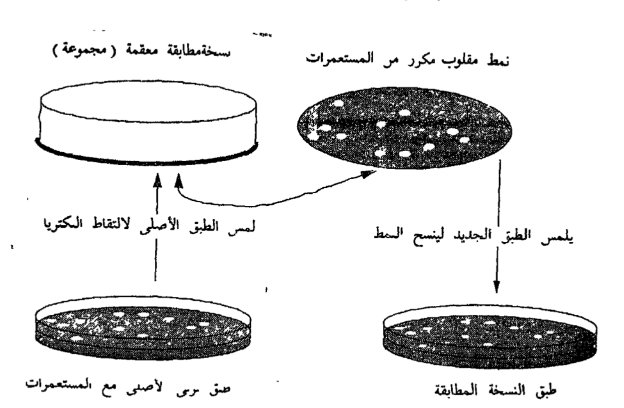
★★★ ادارة تمويل الرعاية الصحية : ان تطوير عقـار حيوى . يعتبر مكلفا ومضيعا للوقت ٠ وعدد المرضى الذين سوف يستفيدون من هذا

العقـار ، يعتبر عادة عـددا قليلا بالمقارنة بالعقـاقير التقليدية العديد :
وادارة الرعاية الصحية والتمويل لها دور بارز وفعـال فى هذا المجـال
(HVFA) ، حيث تقوم بتحديد السعر المناسـب للعقـار الجديد ،
وفيما اذا كانت الشركة التى ستقوم بتصنيع هذا القعار ، سوف تعطى
تكاليف استثماراتها أم لا ، وهل تستطيع أن توفر المال اللازم للأبحاث
المستقبلية • وقد أثر هـذا على العقـاقير الحيـوية بوجه خاص : انزيم
الاستربتوكين ، وقد استحدث ليكون دواء لتعجيـل التجلط ، وتكلف
الجرعة منه ١٨٦ دولارا • وعقار (tPA) ، البديل المورث هندسيا والتى
قالت عنه بعض الدراسات انه ، أكثر فاعليـة ، تكلف الجرعة منـه
٢٢٠٠ دولار • وملاحظات (HCFA) تعتبر على وجه الخصوص مناسبة ،
مثل معظم العقاقير الحيوية — وفى الواقع ، فان معظـم الأدوية — تعتبر
موجهة الى المسنين ، والذين تشمل العديد منهم مظـلة برنامج الرعاية
الطبية الفيدرالى (والذى يرعى ٣٤ مليون حالة ، مسن ومقعد) داخـل
الولايات المتحدة •

طبق النسـخة المطابقـة REPLICA PLATE

وهذا هو الأسلوب البسيط ، لنسخ واختيار البكتيريا • عدد من
البكتيريا يتم انماؤه على طبق برتى • الفرشة (طبقـة من اللباد التقليدى
المعقمة) توضع بعناية فوق الطبق ، وعندما ترفع ، فان بعض البكتيريا
يلتصق بها • ثم توضع الفرشة ، فوق طبق آخر ، حيث تلتصق فوقه
بعض البكتيريا • هذا الطبق الثانى ، يحمل حينئذ نسـخة مطابقة من
الكائنات العضـوية التى كانت موجودة على الطبق الأول ، ويكون طبق
النسخة الآن حاضنا ، ويتم اختبار البكتيريا التى فوقه اختبارات تدميرية
من أجل بعض الخصائص • وتلك العينات التى جاءت بنتائج طيبة يتم
تحديدها ، والمجموعة المناظرة لها فى الطبق الأصلى يمكن تحديدها ، لأنها
تقع على نفس المكان الموجودة فيه بالطبق الثانى •

انظر الرسم رقم : ٤١ ٠



شكل ٤١ طبق النسخة المطابقة

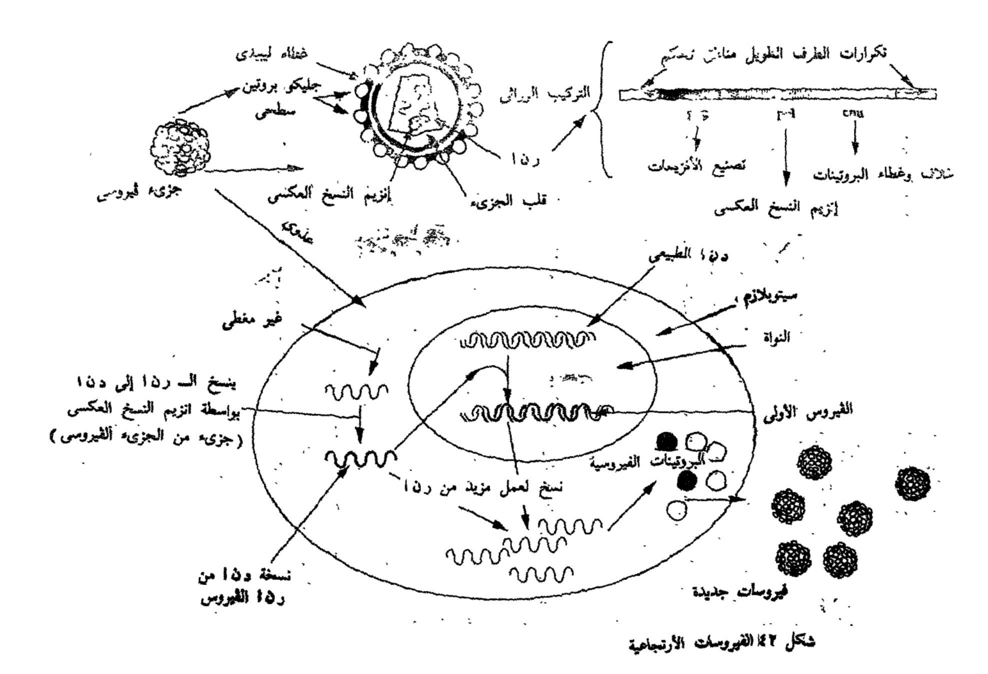
والأساليب القريبة من هذه الطريقة ، هما طريقتا الصفيحة المعدنية المرفوعة ومستعمرة النشاف ، وفى هذه الحالات ، تكون الفرشة من الغشاء المرشح الخاص ، والذى يوضع فوق الطبق ٠ وبعـــد ان تلتصق بعض الكائنات العضوية الدقيقة بالغشاء ، يتم ازالته ويتم التعامل معه بكسر الخلايا واطلاق الـ (د ن أ) والبروتينات التى كانت بداخلها ٠ وتقـوم الاختبارات الكيمياحيوية الخاصة باكتشاف ، فيما اذا كان الـ (د ن أ) ، أو البروتين الذى نبحث عنه موجودا بينهما ٠ ومرة أخرى يتم اكتشاف البكتيريا أو البكتيريا اللاقمة التى تحتوى على هذه البروتينات أو الجينات ، عن طريق مواضعها الأولى فى الطبق الأصلى ٠

الفيروســات الارتجاعيــة RETROVIRUSES

الفيروسات الارتجاعية ، هى تلك الفيروســات التى تنسخ جيناتها (ر ن أ) فوق الـ (د ن أ) ، كجــزء من دورة حياتها ٠ وفى العادة يتم

بعد ذلك ادخال (د ن أ) ، داخل ال (د ن أ) لخليتها الحاضنة (المضيفة) وتستطيع ان تظل هناك ، طوال الانقسامات العديدة للخلية ، كفيروس أمامى ، الى أن تصلها اشارة تنبيهية ، لأن تنسخ على (ر ن أ) ، وعلى ذلك تتحول بروتينا فيروسيا ، وتقوم بصنع العديد من الفيروسات ، والشىء الوحيد الذى يميز الفيروس الأولى (Provirus) ، عن أى (د ن أ) آخر فى الخلية ، هو تسلسلها القاعدى ٠

انظر الرسم المقابل ٠



شكل ٤٢ الفيروسات الارتجاعية

والفيروسات الارتجاعية جديرة بالأهمية للتقنية الحيوية لسببين : العديد من الفيروسات الارتجاعية لها أهمية طبية • ويعتبر فيروس الايدز (HIV) فيروسا ارتجاعيا ، مثل العديد من الفيروسات الأخرى الموجهة للجهاز المناعى ، عائلة (HTLV) ، وبعض الفيروسات التى قد تسبب السرطان ، فى النماذج المعملية (الفيروسات الارتجاعية للورم الجينى) • وعلى ذلك ، فان دراسة احيائية الفيروسات الارتجاعية ، تعتبر مهمة للوصول للعلاج والشفاء من الايدز •

وقد استغلت أيضا قابلية الفيروسات الارتجاعية على اصابة احدى الخلايا ، ثم ادخال نسخ ال (د ن أ) الخاصة بها الى داخل كروموزومات هذه الخلية ، فى صنع متجهات ال (د ن أ) الاستنساخية ، والتى تستطيع أن تجعل ال (د ن أ) الغريبة تندمج بطريقة فعــالة ، فى كروموزومات الخلايا الثديية • وقد استغلت هذه الخاصية فى نقــل العدوى للخلايا الثديية ، وخلق جينات عابرة حيوانية ، عن طريق اصابة خـــلايا الورم السرطانى الجنينى (EC) بواسطة متجهات الفيروس الارتجاعى • ويجب أن يكون لدى هذه المتجهات جزء فقط من ال (د ن أ) الفيروسى داخلها ، والا فانها قد تنتج الفيروس المعدى تماما •• وعلى هذا الأساس ، فان الفيروس الارتجاعى ذا الأساس المتجه ، تكون لديه تلك الجينات التى تكون مطلوبة لادخال ال (د ن أ) الى الكروموزومات ، وليس شيئا آخر •

ويتطلب أحيانا ان المتجه المهندس وراثيا ، تجرى الاصابة به فى الخلية مع فيروس مســاعد ، والذى يقــدم بعض الوظائف الوراثيــة الضرورية ، ولكنه ليس هو نفسه الذى يدخل الى الخلايا •

والفيروسات الارتجاعية ، هى سلسلة معينة من احدى طوائف العناصر الجينية التى تسمى (بالناقلات الارتجاعية) ، تلك العناصر الجينية التى تستطيع ان تنسخ نفسها ، فى أماكن جديدة داخـــل المادة الوراثيــة (genome) ، من خـــلال (ر ن أ) وسيط • والعديد من العناصر الجينية التى تعتبر ذات قيمة لرجال الوراثة النباتية ، هى الناقلات الارتجاعيه : وتستخدم هذه الفيروسات فى نقل الجينـــات داخـــل الكروموزومات النباتية ، أو لاحداث تغيرات احيائية مختارة داخل النبات •

انظر أيضا الايدز ص : ٢٢ ، الكمير ص : ١٠٧ ، الحيوانات العابرة للجين : التطبيق ص : ٣٨٥ •

انظر الرسم : ٤٢ •

الوراثة العكسية ، هى نوع من التحليل الجينى ، والتى تبدأ بقطعة من ال د ن أ ، وتقوم بفحص ما هى بصدده ، وعلى العكس ، من الوراثة العادية ، (الوراثة الأمامية) ، فانها تبدأ بالنمط الظاهرى ـ كيف يبدو الكائن العضوى ـ وتستمر فى فحص البناء الجينى ، حتى تصل فى النهاية الى التشفير عن ال د ن أ نفسه ٠

وهــذه الأعمـــال المهمـــة لاستنساخ الجين ، مثل عزل وتشخيص الأنسجة الكيسية للجين ، غالبا ما يطلق عليها بالوراثة العكسية : وبالرغم من أن هذه الطرق تقوم على الاستغلال الكامل لتقنيـــات ال د ن أ المعالج ، فانها لا تزال تبدأ بنمط ظاهرى مرصود (المرض) ، وتعمل دائما من خلال تقنيات جينية مفصلة ، الى ان تصل الى التفسير الجينى لما يجرى حدوثه ٠ وقد استخدمت الوراثة العكسية على سبيل المثال ، فى فهم البناء الجينى لسلسلة من الفيروســـات ، متضمنة فيروس الايدز ٠ وبالنسبة الى هذا الفيروس ، فان تركيب ال د ن أ له معروف تفصيلا ٠ لكن العمل الذى يقوم به لا يزال مجهولا ٠ ومن ثم ، فان التغيرات الاحيـائية قد اكتشفت أو صنعت بالنســـبة لد د ن أ ، وأصبح تأثيرها على النمط الظـــاهرى معروفا ٠ وبهذه الطريقة ، فان وظيفة هذه القطع الجينية ، يتم التعامل معهـــا ٠

طور الحفازات العضوية المنعكسة
REVERSED PHASE BIOCATALYSIS

بعض الانزيمات ، تعمل على المفاعلات أو المنتجات التى تكون معظمها أو تقريبا كلها غير قابلة للذوبان فى الماء ٠ والبعض الآخر يعمل باستخدام الماء كركيزة ، ومن المفيد أن تتم ازالة الماء من التفاعل لجعله يجرى فى الاتجاه العكسى ٠ وفى كلتا الحالتين فانه من المفيد ، ان تجـــرى تفاعلا انزيميا ، فى مذيب آخر بخلاف الماء ٠

ويقدم طور الحفز العضوى ، والسوائل الأكثر حساسية ، طرقا للقيام بهذا العمل (انظر طور الحفز العضوى ص : ٢٩٢ ، والسوائل الانزيميه والفائقة الحساسية ص : ٣٧٥) ، ولكن الطريقة البديلة التى لاتعتبر

راديكالية ، هى طور الحفز العضوى المنعكس ، وتسمى أيضا الحفازات العضوية ثنائية الطور (biphasic biocatalysis) ، والتى يتحلل فيها الانزيم الى قطرات ميكروسكوبية من الماء ، يكون معلقا فى مذيب عضوى ، يكون محتويا على ركيزة تفاعل أو منتج ، وتنتشر الركيزة الانزيمية من المذيب فى كميات ضئيلة جدا ، وبعد ان يؤثر عليها الانزيم تعود مرة أخرى مندمجة الى المذيب ، وحيث ان القطرات ضئيلة جدا ، فان معدل الاندماج يكون سريعا جدا ، وعلى ذلك يتقدم التفاعل بمعدل مناسب ·

والتغير فى هذه العملية هو باستعمال دعامة صلبة لحمل الانزيم فى محلول عضوى كامل · وهذه الدعامة الصلبة لها طبقة جزىء أحادى من الماء ، تمتز على سطحها : ويلتصق الانزيم بها ، ويتجمد فى الحال (وعلى ذلك يكون من السهل التخلص منه كجزء من المادة الصلبة الرقيقة، بمجرد ان يتم التفاعل) ، ويتم تنشيطها بالماء ، وتثبيتها عن طريق التجميد · والمواد العضوية مثل السيليكا أو السيلايت ، يتم استخدامها عادة ·

ومن مميزات هذه النظم ، انك لاتحتاج الى ازالة الماء من الانزيم تماما ، قبل التفاعل (وتحتاج عملية الحفز العضوى الى ازالة الماء تماما من الانزيم ، لكى تعمل بطريقة جيدة) ، وعلى ذلك يصبح من السهل تشغيلها ·

قطعة التحديد متعددة الأشكال RFLP

(RFLP) تمثل الحروف الأولى قطعة التقييد متعددة الأشكال ، وهذا المصطلح شائع الاستعمال ، فى سلسلة من تطبيقات تقنية ال (د ن أ) فى مجال الوراثة · وهى تعنى قطعة ال (د ن أ) التى تختلف من شخص لآخر · وهى لاتتعلق بموضوع فيما اذا كان ال (د ن أ) له وظيفة أم لا ، أو فيما اذا كان هذا التغير مهما · ان المصطلح يرجع فقط الى طريقة اكتشاف التغير فقط ، وذلك من خلال استغلال انزيمات القطع الخاصة التى تسمى بانزيمات التقييد ، إن جوهر ال (RFLP) ، هى ان أحد المتغيرات يقطع بواسطة إنزيم خاص ، فى موقع واحد ، ولا يتم قطع المتغير الآخر · وهذا يعنى ان القطع الناتجة من هذا الانزيم ، المأخوذة من هذا ال (د ن أ) ، تكون لها أطوال مختلفة ·

وقد وجدت هذه الطريقة (RFLP) مجالا واســعا لهـا ، حيث استخدمت كجينات علامية ، فى مجال دراسة الجينات ·

انظر الرسم رقم : ٤٣ ·

انزيم تحديد الذى يقطع عند AATT يعطى اجزاء ذات اطوال

انزيم التحديد يتعرف ويقطع سلسل AATT

د ن ا من

فرد ١ CAATTCAGCTATCGCCTCACACAGAATTCGGATCGCTGATGCAATT 23 18 X

فرد ٢ CAATTCAGCTATCGCCTCACACACGATTCGGATCGCTGATGCAATT 41 X

فرد ٣ [illegible]TCGGCTCACA[illegible]AGTATTCCCATCGCTCA[illegible]CAATT 41 ✓

قليله التنوى نوعية الصبغية تهجين آلى

صبغيات محتلفة للموضع الوراثى

شكل ٤٣ قطعة التحديد متعددة الأشكال

وتستخدم طريقة (RFLP) فى الكشف عن الوقت الذى تم فيه توريث قطعة (د ن أ) لشخص من أحد والديه (بخلاف الآخر) · واذا كانت (RFLP) قريبة من الجين الجارى البحث عنه ، لكنها لاتستطيع اكتشافه مباشرة ، حينئذ ، فان هناك فرصـــة طيبـــة ، فى أن الجين المستهدف قد تم توريثه مســايرا لد (RFLP) · ويقال عن (RFLP) علام رابط ، حيث انها طبيعيا وجينيا ، ترتبط بالجين الذي نبحث عنه ·

وهناك اصطلاح قريب ، وهو قليلة النكليوتيد ذى الصبغة النوعيـــة (ASO) · وهو النكليوتيد الذى سوف يتهجن الى ال (د ن أ) من أحد الأفراد وليس من الفرد الآخر ، لأن الـ (د ن أ) تختلف بقاعدة أو اثنين · وتسمى الأشكال المتغيرة من ال (د ن أ) بالصبغيات · وكل من (RFLP) و (ASO) ، قد استخدما بطريقة فعالة فى الجينـــات البشرية ، وفى برامج تربية النبات والحيوان ·

الانزيمـات الريبوزية RIBOZYMES

وتسمى أيضا ب (ر ن أ) الحفزى وهى جزيئيات ال (ر ن أ) التى تحفز التفاعل الكيميائى ، وفى الغالب ، تكون نتيجة تحلل (ر ن أ) أخرى · وقد كان لاكتشافها فى أواسط الثمانينات ، ان قلب الفكرة القائلة بأن البروتينـــات هى الوحيـــدة التى تستطيع القيـام بالحفز البيولوجى ، رأسا على عقب ، وقد فاز (Cechsnd Altman) ، بجائزة نوبل بسببها · والانزيمات الريبوزية لها تأثير فعال فى مجالين · فقد عرف عنهـــا دائمـــا بأنها عوامل عقـــاقيرية فعـــالة ، حيث ان تأثيرها على الـ (ر ن أ) الأخرى تأثير فعال · وهى على سبيل المثال ، تستطيع مهاجمة (ر ن أ) الفيروسية ، بدون أن تؤثر على (ر ن أ) العادية فى الخلية · وعلى ذلك فانها تؤثر كعوامل مضادة للفيروس ، ومن خلال مقدرتها الفعالة على مهاجمة (ر ن أ) فى الجينات المتورمة ، وكعوامل مضادة للسرطان · ولا تزال الانزيمات الريبية فى طور البحث بالنسبة لاستخدامها فى المجال العلاجى ، بالرغم من ان بعض الأنواع الخاصة جدا المستخدمة فى أنبوب الاختبار ، مثل (ر ن أ) المضاد للاحساس ، قد تكون لها تأثيرات غير متوقعة عندما تدخل الى الخلايا · بينما لايزال ادخالها الى الخلية مشكلة أيضا · ويتحطم ال (ر ن أ) بســـــهولة تامة عن طريق الكيميائيـــات أو الهجوم الانزيمى ، وعلى ذلك تجب حمايتها عن طريق الكبسلة ، على سبيل المثال داخل الليبوسومات ، لكى تصل الى الخلية التى ستؤثر فيها ·

والمجال الآخر ، هو استخدام الانزيمات الريبية كحفازات صناعية ، واختيار الأنشطة الحفزية المناسبة خلال الاستنساخ الداروينى ·

انظر أيضا مضاد الاحساس ص : ٣٧ ، الاستنساخ الداروينى ص : ١٣٣ ·

S

رفـــع النســـبة SCALE-UP

رفع النسبة ، هى عملية تحويل منتج التقنية الحيوية ، من النظام المعملى ، الى النظام الذى يكون مفيدا من الناحية التجارية • والقليـــل من عمليات التقنية الحيوية ، يتم اجراؤها وفقا للنظم المعملية (وعلى سبيل المثال ، انتاج الكواشف التى تستخدم فى مجال البحث ، مثل الأجسام المضادة احادية الاستنساخ) • فى حين ان بقية المنتجات يتم تصنيعها ، على نطاق أكبر عن النطاق المستخدم للأغراض البحثية •

ان الصعوبة التى تقابلنا هنا ، عند رفع نسب الانتاج الحجمى ، هى ان طنا من بكتيريا التخمير ، لا تعامل بنفس الطريقة التى ننتج بها جراما واحدا من نفس البكتيريا ، الا اذا قسمنا البكتيريا الى مليون انبوبة منفصلة • وبصفة عامة ، فاننا لا نستطيع تطبيق نفس الشروط المطبقة فى العمل على الانتاج الحجمى الصناعى • والبديل لذلك ، أن الانتـــاج تتم مضاعفته الى نظم انتاج كبيرة الحجم ، وعلى سبيل المثال ، فان كل عملية انتاجية يتم مضاعفتها قدر عملية الانتاج السابقة عليها عشر مرات . وفى كل مرحلة ، من مراحل مضاعفة الانتاج ، تجرى مراجعة الكميـــة المثلى للايضيات العديدة ، والمتغيرات الميكانيكية (مثل معدل التقليب ، ومعدل وطريقة الامداد بالهواء) ، والتى ترجع جميعها الى خبرة رجل التقنية الحيوية ، بنظم الانتاج السابقة ، والالمام التام باجراءات زيادة نسب المنتج • وتوجد فى هذا الخصوص بعض الصيغ الرياضية التى تساعد رجل التقنية الحيوية ، وبالرغم من ذلك ، فان عمليات التجريب ، تعتبر مهمة أيضا •

ان مشاكل زيادة النسب ، لم تكن مفهومة تماما بالنسبة لمهندسى الوراثة الأوائل ، وعلى ذلك ، كان هناك فى أواسط الثمانينات ، نقص خطير فى الخبرة العلمية فى هذا المجال ، بالرغم من أنه قد عرف الآن أن النتيجة المعملية الرائعة لن تترجم الى بنك من النقود ، لأن رفع النسب ، قد تكون بالغة التعقيد •

البحث المهجرى بطريقة المسح الأنبوبى
SCANNING TUNNELLING MICCROSCOPY (STM)

وهذا هو النوع الحديث من المناظير ، الذى وعد بأن يكون المحطة الأخيرة ، في اكتشاف تركيب الجزيئيات الحيوية (من بين أشياء أخرى) • والتقنية الوثيقة الصلة ، هو مجهر القوة الذرية • ومن حيث الجوهر ، فانه يعتبر ابرة مخرمة فائقة الحدة ، تقوم بالفحص البطىء للمادة المختبرة ، ويجرى التحكم فى القوة المسلطة على الابرة ، أو القوة الدافعة الكهربية لرأس الابرة • وعندما تصادف الابرة احدى الذرات الملتصقة ، فوق السطح العام للمادة المختبرة ، يجرى قياس القوة الزائدة/التيار • وعن طريق المسح ، جيئة وذهابا عبر السطح ، فان صورة تضاريس السطح يمكن رسمها بالمقياس الذرى •

وهناك مجالان للتطبيق فى حقل التقنية الحيوية ، لم يتقدم أى منهما بأكثر من مرحلة الفضول المعملى •

وفى التطبيق الأول ، يتم اكتشاف الشكل المادى ، للجزيئيات المعقدة، دون الحاجة للالتجاء الى البلورات النقية ، التى يتطلبها الكشف بطريقة اشعة اكس •

وقد استطاع (ارسكوت وبلومفيلد من جامعة مينيسوتا) ، انتاج صــور لتركيب الحلزون المضاعف لد (د ن أ) المخلق ، باستخدام طريقة (STM) • وعند صدم الجزيئيات المعدة للاختبار تحت هذا المنظار ، بواسطة الضوء ، (وبذلك تتغير أشكالها) ، فان شيئا ما يمكن استنتاجه عن الطبيعة الكيميائية ، للقطع الفردية ، للجزىء الجديد ، بالاضافة الى حجمها وشكلها •

ونعتبر الطريقة الأخرى ، فكرة متطرفة أيضا ، وهى استخدام STM كأسلوب للتحريك الفعلى للذرات هنا وهناك ، وخلق كائنات كيميائية جديدة • والى ذلك الحد ، فان هذه الطريقة كانت مقصورة على رسم الحروف بالذرات الفردية ، على الأسطح البلورية ، والذرات المستخدمة ، هى ذرات الزينون (عنصر غازى خامل) ، فى شركة IBM فى سان جوز • والكبريت (فى شركة هيتاشى بطوكيو) • ومن حيث المبدأ ، فان هذا قد يؤدى الى التصنيع المباشر للجزيئيات الحيوية الجديدة ، والتى يكون من الصعب ، صنعها بالطرق التقليدية : وبالرغم من ذلك ، فان هذه الفكرة تعتبر من الممتلكات الشخصية ل (باك روجز) حتى هذه اللحظة •

انظر أيضا الحساب الجزيئى ص : ٢٦٨ •

البروتين وحيد الخلية SCP (SINGLE CELL PROTEIN)

ابتكر فى عام ١٩٦٦ ، بمعهد ماساشوستس للتكنولوجيا (MIT) ، مصطلح البروتين الوحيد الخلية ، الذى يرجع الى الكتلة الحيوية البروتينية ، التى تستخدم كغذاء اضافى للحيوانات أو الناس • سواء أكان البروتين معزولا ، أم خلايا بكتيريا تامة (معالجة بطريقة مناسبة) ، فانه يسمى بروتينا وحيد الخلية (SCP) •

ان الدافع وراء تطوير هذا البروتين ، جاء من حقيقة ان نقص الغذاء المشاهد ، فى الكثير من حالات الجوع فى العالم الثالث ، يرجع أساسا الى نقص البروتين ، وليست كمية الغذاء ذاتها ، وبالمثل ، فان العامل المحدد ، فى نظم تغذية الحيوان العديدة ، هو كمية البروتين المتاحة لنمو الحيوان ، وليس المحتوى الكالورى الكلى الذى يحصل عليه الحيوان • وكانت الفكرة من وراء تطبيق تقنية البروتين وحيد الخلية ، هى استخدام البكتيريا وجعلها تنمو على ركيزة كربونية رخيصة ، وعن طريق مصدر نتروجين رخيص مثل الامونيا ، لصنع بروتين يكون مناسبا للاستخدام البشرى أو على الأقل للاستهلاك الحيوانى •

وكما هو متبع بالنسبة لعمليات التخمير ، ذات مستوى الانتاج الحجمى ، فان الأساس الذى يجعل هذا البروتين اقتصاديا ، هو ايجاد مصدر رخيص للكربون ، بقدر كاف •

وقد جرب فى هذا المجال البترول والغازات الطبيعية ، ولكنها كانت مكلفة اقتصاديا حتى عندما كان سعر البترول رخيصا •

وقد وجد ان الميثانول ، الذى يصنع من الغاز الطبيعى ، ركيزة فعالة مناسبة ، تستطيع البكتيريا ان تستخدمها بسهولة (حيث ان البكتريا تحتاج الى القليل من الاكسجين للنمو على الميثانول ، بالاضافة الى ان الميثانول ، يذوب فى الماء) •

وقد طور معهد ICI طريقة انتاج الكتلة الحيوية ، باستخدام البكتير النامى على الميثانول (methanococcus) ، لانتاج منتج بروتينى نقى جزئيا ، ويسمى بـ (pruteen) • وكان حجم انتاج المصنع ١٠٠٠م٣ ، وسعة ٧٠٠٠٠ طن من البروتين الوحيد الخلية فى العام : وبرغم اقتصاديات الحجم ، فقد كان ذلك عند الحدود الدنيا الاقتصادية ، بالرغم من استخدام معهد ICI طرق الهندسة الوراثية ، بغرض تحسين فاعلية عمليات الأيض البكتيرى ، عن طريق استخدام الامونيا لصنع البروتين :

والمشاكل التى نشأت من استخدام البروتين الوحيد الخلية ، هى أن الكائنات العضوية الدقيقة ، كانت لديها نسبة عالية من محتوى الحمض النووى (د ن أ ، و ر ن أ) ، عن النسب الموجودة فى الحيوان أو النبات ، والتى قد تسبب مشاكل صحية ، وان الخلايا الميكروبية ، تستطيع ان تمتص أو تصنع مواد سمية أثناء عملية التخمير ، وان الخلايا نفسها ، قد تكون غير قابلة للهضم أو مثيرة للحساسية • وقد أدى ذلك الى تقليل استخدام البروتين الوحيد الخلية ، فى الغذاء الانسانى ، وقد عنى ذلك ان معظم الجهود قد وجهت الى استخدامه كعليقة اضافية لغذاء الحيوان ، وفى هذا الاستخدام ، فانه أصبح منافسا مباشرا لوجبة فول الصويا ، ووجبة الأسماك •

السيليلليوز ، الأخشاب ، بقايا النشا ، مخلفات الورق ، ومصادر أخرى معقدة للكربون ، قد اقترحت جميعها ، كركائز فعالة للبروتين الوحيد الخلية : بالرغم من ذلك ، فان أيا منها لم يكن ليسمح ، بدرجة كافية لأن يكون اقتصاديا •

مـــاء البحـــر SEA WATER

كان هناك العديد من الخطط المتنوعة ، لاستخراج المعادن من ماء البحر ، وقد كانت هذه الخطط ، تجذبها فكرة أن ميلا مكعبا من ماء البحر ، يحتوى على أكثر من ١٠٠٠ طن من الذهب • وبالرغم من أن الذهب ينتشر بكميات كبيرة جدا ، الا انه حتى الآن لم يستنبط الجهاز الذى يمكن به استخراج الذهب بطريقة اقتصادية ــ أو أية وسيلة أخرى ــ الا ما يمكن استخراجه من الأملاح والمواد الكيميائية القليلة المستخرجة منها •

وتعتبر طرق الامتصاص الحيوى والتراكم الحيوى هما طرق التقنية الحيوية ، فى الحصول على مواد ذات قيمة من ماء البحر : وان الفكرة فى هذه الطرق ، هى استخدام الخلايا البكتيرية ، لكى تتراكم عليهـا أنواع معينة من المعادن الموجودة فى الماء : وكل ما يجب عليك ان تفعله هو ان تمرر الماء فوق الخلايا ، ، ثم تضعها بعد ذلك فى مسطحات صغيرة الحجم ، فيكون الناتج ، محلول ذهب مركزا • وبالرغم من أن هذه الفكرة تبدو جذابة ، فانه ليس من الاقتصاد ان يتم الاستخراج بهذه الطريقة ، اذا أخذنا فى الحسبان التكلفة الاقتصادية ، التى تشمل (على سبيل المثال) ، تكلفة ضخ ٤ بليون طن من ماء البحر ، خلال جهاز الاستخلاص ، واحلال

مكونات استخلاص الجهاز بطريقة منتظمة ، حيث ان هذه المكونات تتعرض للصدأ بفعل ماء البحر ٠

انظر أيضا التراكم الحيوى : ص : ٤٨ ٠

الامتصاص الحيوى ٠ ص : ٨٢ ٠

مــواد الايض الثــانوية SECONDARY METABOLITES

مواد الأيض الرئيسية ، هى تلك المواد الكيميائية ، الموجودة بصفة طبيعية فى معظم الكائنات الحية ، والتى تعتبر ضرورية للابقاء على حياتها ٠ والمركبات مثل الجلوكوز أو الجلايسين ، تنتمى الى هذه الفئة ٠ ومواد الأيض الثانوية ، هى تلك المواد ، التى تعتبر عادة وحيدة لأحد الكائنات الحية ، أو رتبة من هذه الكائنات ، والتى لا تعتبر ضرورية من أجل الابقاء على حياة تلك الكائنات ٠ وهذه المواد تقوم بأداء وظائف أكثر تخصصا ، مثل كونها مستخدمة ، فى بعض مراحل معينة من دورة حيـاة الكائن العضوى ، وتحليل مصادر الغذاء غير العادية أو (عادة) تقـوم بطرد الكائنات العضوية الأخرى ٠

العديد من المواد الكيميائية التى تنتجها الكائنات العضوية الدقيقة أو النباتات ، والتى لها فائدة ، بيوكيميائية ، وتشتمل على المضادات الحيوية ، هى مواد أيض ثانوية ٠

وبخلاف مواد الأيض الرئيسية التى توجد بالكائنات بصفة عامة ، فان انتاج مواد الأيض الثــانوى ، تعتمد الى حد كبير على بيئة الكائن العضوى ، ومن ثم فان التغيرات البسيطة فى ظروف (مستنبت) جرثوم شعاعى (الجراثيم الشعاعية هى المصادر الأكثر استخداما فى مواد الأيض الثانوى الجديدة) سوف تغير بطريقة مفاجئة ، كمية المواد الأيضية الخاصة التى تنتجها ٠

وتنتج النباتات غالبـا مواد الأيض الثـانوية ، كمواد دفاعية ضــد العدوى ، أو حماية نفسها من الالتهام : مادة الكافيين فى حبوب القهوة ، ومادة الاتروبين فى نبــات عنب الثعلب ، ومركب الفينكا فى العناقية المدغشقرية ، هى أمثلة لمركبات سمية تماما ، تستخدمها تلك النباتات لتفادى الهجوم الواقع عليها ٠ وهذه المواد الأيضية الثانوية ، لا تنتج عادة

بطريقة فعالة فى الخلايا المستنبتة المعزولة · وبالرغم من ذلك ، فان انتاجها قد يحفز عن طريق المركبات المثيرة (Elicitor) ، أو المستحضرات التى تكون غالبا عصارات فطرية أو نباتية ·

وتستخدم مواد الأيض الثانوية ، فى أغراض عديدة ، والاستخدامات الأكثر شيوعا هى :

العقاقير : تم اكتشاف العديد من العقاقير ، عندما اكتشف ان العصارة النباتية أو الفطرية لها نشاط دوائى · ويعتبر هذا النشاط غالبا ، كنتيجة لمادة الأيض الثانوى · ويعتبر التركيب الكيميائى من التعقيد ، بحيث انه لايزال يستخرج من مصادره الطبيعية ، حيث ان تخليقه كيميائيا يعتبر مكلفا جدا · ومواد الأيض هى غالبا ، مواد أيض ثانوى ، مثل أشباه القلويات التى تعتبر أيضا مواد أيض ثانوية ·

مركبات النكهة والعطور : الى عهد قريب كانت نكهة الحلوى والأملاح، مواد أيض ثانوية · (فى حين صنعت نكهة اللحوم بطريقة مختلفة ، من التفاعلات الكيميائية بين الجهون ، منتجات تحلل البروتين ، والسكريات الموجودة فى اللحم) · وهناك شركات عديدة مثل شركة الأغذية العامة والنكهات العامة والعطور ، تعمل جميعها ، على مستنبت الخلية النباتية ، وطرق الاستنساخ ، لانتاج النكهة ، أو الكيمائيات العطرية ، عن طريق عمليات التخمير ·

وتنقسم عمليات الأيض عادة الى طرق ابتنائية ــ تلك الطرق التى تقوم بتصنيع الجزيئيات ، لكى يستخدمها الكائن العضوى (أى أنها تلك الطرق التى تصنع الأحماض الأمينية) ، وطرق هدم الخلايا (catabolic pathways) ــ وهى تلك الطرق التى تقوم بتحليل الجزيئيات ، اما من أجل الحصول على الطاقة ، أو للتخلص تماما من المواد غير المرغوب فيها (أى تحليل الهيدروكربونات للحصول على الطاقة) · وبعض الطرق وخصوصا تلك الموجودة فى مركز عملية الأيض (أى التى تحلل الجلوكوز) ، وتقوم بأداء كلتا الوظيفتين، وتسمى المتبسة (amphibolic) · وبصفة عامة ، فان مواد الأيض الثانوية ، هى منتجات الطرق الابتنائية (anabolic) الخاصة ·

انظر المضادات الحيوية ، ص : ٣٢ ·

الافــــراز SECRETION

الافراز ، هو الاخراج النشيط لمادة من خلية ، أو كائن عضوى ٠ ان افراز البروتينات الذى يتم عن طريق البكتيريا ، أو الخلايا الثديية ، يعتبر مهما لانتاج البروتين المنتج عن طريق التقنية الحيوية ٠ واذا أفرز البروتين الغريب ، الذى تنتجه الخلية ، فانه عادة ، يكون أكثر سهولة فى تنقيته من البروتينات الأخرى التى تصنعها الخلية ، فى حين انها تبقى جميعا داخل الخلية ٠

والبروتينات التى تفرز من خلية ، يجب أن يكون لها ببيبتيد قصير فى أطرافها الأمامية — الببيبتيد الاشارى — والذى يعمل كدليل اخراج ٠ ويحذف الببيبتيد الاشارى من البروتين بمجرد خروجه (أثناء عملية يطلق عليها « المعالجة ») ، ولذلك فان البروتين النهائى ، لا يحتوى على هذا الببيبتيد الاضافى فوقه ٠

والجينات التى تفرز البروتينات بطريقة طبيعية ، تشفر عن هذا البروتين ٠ بينما الجينات التى لا تفرز الببيبتيد بطريقة طبيعية لا تشفر عن الببيبتيد ، وعلى ذلك فان هذا الببيبتيد الاشارى ، يجب ان يهندس وراثيا ، فى الطرف الأمامى للجين الجديد ٠ ومتجهــــات الافراز ، هى متجهات التعديل التى تقوم بهذا العمل ٠ فانها تمتلك مثيرا ثم قطاعا قصيرا من جين الذى يقوم بالتشفير عن هذا الببيبتيد ٠ وان جينا ، يوصل ، فى المكان التالى بالضبط لجين الببيبتيد الاشارى ، سوف يقوم بانتاج بروتين الاندماج — ذلك البروتين مع الببيبتيد الاشارى المتصل بمقدمة البروتين — والذى يجب بعد ذلك ان يخرج من الخلية ٠

معالجة مخلفــات الصرف الصحى SEWAGE TREATMENT

معالجة المخلفات الآدمية ، هى احدى عمليات التقنية الحيوية الواسعة الانتشار فى المجتمعات الغربية المتحضرة ، والتى تنتج كميات ضخمة من المخلفات الآدمية والحيوانية ٠ وتتنوع طرق المعالجة تنوعا كبيرا ، لكنها جميعا ، تشتمل على نفس الأسس البيولوجية فى تحليل المادة العضوية فى هذه المخلفات ، وتحولها الى مادة مأمونة ، يمكن التخلص منها بتصريفها الى الأنهار أو البحار ٠

وجميع طرق المعالجة تنقسم الى عدة مراحل :

* الترشيح : وهو التخلص من الأجسام الصلبة (مثل الورق ، والملصقات والرمل ، الخ) .

* الترسيب : وهو السماح للمواد الدقيقة بأن تترسب . هـذه الحمأة يجرى خلطها بعد ذلك لتحليل أية مادة عضوية ، ثم تستخدم بعد ذلك كمادة ردم أو سماد .

* المعالجة البيولوجية : ويعالج السائل الناتج باستخدام الكائنات العضوية الدقيقة ، للتخلص من بقايا المادة العضـــوية ، وقد تتم هذه المعالجة عن طريق :

* نظام تسييل الفرشة ، والذى من خلاله يتم ضخ السائل فوق معدن أو فرشات بلاستيكية ، مع غشاء من الكائنات العضوية التى تنمو فوقهـــا .

* عملية تنشيط الحمأة ، والتى من خلالها يتم تحضـين الحمأة ، بالكائنات العضوية الناتجة من مخلفات الحمأة ، مع الهواء أو الأكسجين الذى يقع خلال الخليط .

* الترسيب الاضافى – الكتلة الميكوبية الحيوية الناتجـة أثنـاء المعالجة الحيوية ، يسمح لها بالترسيب فى الخارج ، ويصير الناتج ماء نقيا نوعا . واما أن يعاد تدوير الحمأة فى جهاز التخمير ، أو يحضن مرة أخرى لصنع السماد .

والسمة المهمة لتشغيل المخلفـــات ، هى تقليـل عدد المركبـات العضـوية ، فى المخلفـــات الآدمية ، والتى يعبر عنها كمطلب بيولوجى للأكسين (BOD) و (BOD) هى كمية الاكسجين التى تحتاجها الكائنات العضـــوية ، فى المخلفات الآدمية ، والتى يعبر عنهـا كمطلب بيولوجى فى الماء .

والعديد من المواد العضوية التى تتضمن هذه الكائنات العضـوية بداخلها ، سوف تقوم باستنزاف كل ما لديها من أكسجين ، وجعله مميتا للأسماك ، وغير صالح للشرب ، ويكون محتويا على البكتيريا الملوثة .

وفى المخلفات الآدمية التقليدية ، يتم تغير المادة العضوية احيائيا عن طريق الكائنات العضوية الدقيقة ، فى محطة المعالجة ، والتى ينتهى بها المطاف الى ثانى أكسيد الكربون ، أو كتلة حيوية . وتولد الطرق البديلة الميثان (الغاز الحيوى) من هذه المادة ، ولكن هذا ليس هو الاستخدام الشـــائع .

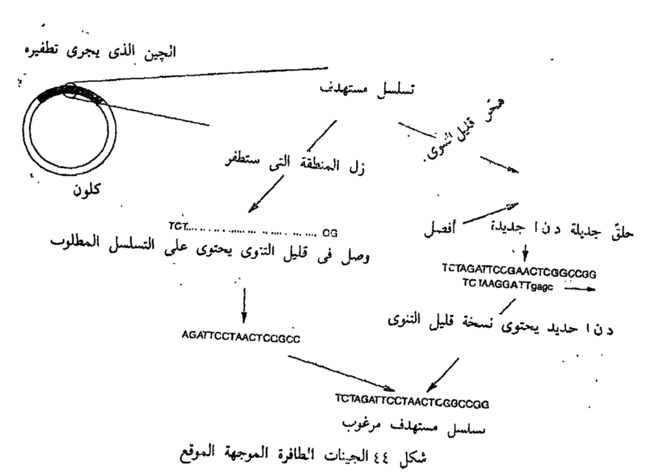
الجينات الطافرة ـ الموجهة الموقع

SITE-DIRECTED MUTAGENESIS

هذه هى المقدمة للتغيرات النوعية الأساسية ـ التغيرات الاحيائية ـ على قطعة من ال د ن أ باستخدام طرق ال د ن أ المعالج • وتوجد العديد من الطرق للقيام بهذا ، لكن هذه الطرق بصفة عامة ، تشتمل على استخدام ال د ن أ المخلق (والذى يوجد بداخـــله التغير المرغوب فيه ، مثل المستنبت m13) ، لاحـــلال قطعـــة من ال د ن أ بالجــين الأصلى • ويمكن ان يتم ذلك عن طريق نسخ نســخة جديدة من الجين ، من النســـخة القديمة ، اما عن طريق استخدام انزيم (والذى يعمل عادة على ال د ن أ ذى الخيط الواحد) ، أو بحذف النسخة القديمة لقطاع الجين المطلوب تغييره احيائيا ، ووصله بنسخة جديدة متغيرة احيائيا •

والأسلوب البديل للطفرات الجينية الموجهة الموقع ، هو بعض نسخ الطفرات الجينية العشوائية ، حيث يتم تغير ال د ن أ احيائيا بطريقة عشوائية ، عن طريق المعالجة الكيميائية ، ويتم اختيار الطافر المرغوب من خليط النتائج •

انظر الرسم رقم : ٤٤ •



شكل ٤٤ الجينات الطافرة الموجهة الموقع

تحسين التربة SOIL AMELIORATION

هو أسلوب تحسين التربة ، الذى يتم عادة عن طريق استخدام البكتيريا ، أو الفطريات (وهذا الأسلوب يأتى مخالفا لما هو متبع فى العلاج الحيوى الذى يقوم على أساس تنظيف التربة من المواد السمية الموجودة بها) • وتشتمل طرق تحسين التربة على تحليل المادة العضوية فى التربة بحيث تصبح التربة سمراء (Humus) ، وتوفير المعادن للتربة مثل الفوسفات لكى يستفيد منها النبات ، عن طريق جعلها قابلة للذوبان فى الماء • وتثبيت النتروجين ، وأحيانا اضافة عنصر العلاج الحيوى أيضا •

وقد اشتهرت طرق تحسين التربة ، بأنها الطريق الى زراعة الصحراء ، وجعلها ارضا خضراء ، وعلى الرغم من ذلك فانها لم تحقق الرسالة المنشودة ، ويرجع ذلك أساسا الى أن الصحراء ليست بالأرض الواعدة ، حتى يتم تعهدها بالرعاية ، وبسبب الظروف المناخية ، والكيميائية • وكل ما كان يعول على تحسين التربة ، قد تم احتواؤه فى طرق العلاج الحيوى •

الطاقة الشمسية SOLAR ENERGY

لقد كان هناك الكثير من الفوائد ، باستخدام طرق التقنية الحيوية ، فى توليد الوقود أو الطاقة من أشعة الشمس • وهذا بالطبع ما تقوم به النباتات على الدوام ، لكنه حينما استخدمت النباتات لكى تقوم بهذا العمل للانسان ، فقد كان الأمر صعبا •

ان أبسط الطرق هى زراعة النباتات ، ثم تحويلها الى وقود : ويتم ذلك بأكثر الطرق تقليدية (عن طريق حرق الأخشاب) ، أو عن طريق زراعة الكائنات العضوية ، التى تحتوى على محتوى عال من الزيوت ، لصنع الوقود الزيتى • وقد كانت محاولات استخدام الطحالب فى صنع الوقود الزيتى محاولات غير مقبولة اقتصاديا ، مثلما استخدمت بكتيريا التمثيل الضوئى ، فى صنع الهيدروجين • (البكتيريا التى تولد الهيدروجين أو الميثان ، كانت أكثر نجاحا ، وهى فى الواقع أساس تقنية الغاز الحيوى) •

وقد كانت هناك خطط محفوفة بمخاطر الكهرباء الكيميائية ، لعملية التمثيل الضوئي مباشرة فى توليد الكهرباء • وقد يتم ذلك اما عن طريق استخدام الخلايا السلمية (المشابهة للحساسات الحيوية البكتيرية) ، أو بعزل المركبات البروتينية من جهاز التمثيل الضـوئى ، واستخدامها ككواشف كيميائية •

والمركبات البروتينية الجديرة بالاهتمـــام ، اشتملت على النظم الكهربية الضوئية التى تحول الطاقة الضوئية (1 OR 11) الى قوة كهربية كيميائية فى الكلوروفيل ، وأجزاء أكثر تخصصا من جهاز التمثيل الضوئى، مثل مركب الاستشعار ، الذي يجذب بالفعل الفوتونات ويمررها الى المركز المتفاعل • ومخرجات القوى حتى اليوم قد زادت بطريقة ضخمة ، عن طريق الجهود والطاقة المطلوبة ، لصنع المواد المطلوبة من أجل التجربة ، وان تعقيد جهاز التمثيل الضوئى داخل الخلية ، جعل من ذلك امكانية صعبة لجعل النظام قابلا للتشغيل •

والطريق البديل يأتى فى استخدام جهـاز كيميائى تخليقى • وأحد الأمثلة على ذلك هو سلسلة التفاعل الكيميائى التى تبنى على أساس الروثينيوم (عنصر فلزي نادر) •

ومركب الروثينيوم (الروثينيوم (١١) النـــلاثى (٢ ، ٢ ـ البيبردين)) ، هو عامل اختزال في حالته العادية ، لكنه قد يصبح عاملا مؤكسدا قويا عندما يثار بالضوء الأزرق •

وباستعمال الحفاز المؤكسد الفلزى وميثيل الفيولوجين (MV) كمتقبل للالكترون ، فان هذا المركب يستطيع أن يحول الالكترون من الماء الى MV وهذا الـ MV المختزل يمكن استخدامه (نظريا) فى اختزال المركبات الأخرى • وبالرغم من ذلك فان النتائج التى نحصل عليها ليست بالنتيجة الطيبة التي تقول بهذا العمل ، حتى انها لا تعد أكثر فائدة بحثية •

تغير استنساخ الخلية الجسدية SOMACLONAL VARIATION

هذا التغير الذى يشاهد بين الأفراد فى مستنسخ (Cloen) ، وبصفة خاصة في المستنسخات النباتية • وعندما تقوم بفصل نبات الى مكوناته الخلوية ، وتقوم بزرعها فى الظروف المناسبة ، فانك تستطيع ان تجعل كل خلية ، ان تصبح نباتا جديدا • ونظريا فان كل من هذه النباتات ،

يجب ان يكون متطابقا وراثيا مع (النبات الأصلى) • وفى الواقع العملى ، فان الخلية تصير الى خلية الكالوس ـ وهى الكتلة غير المميزة من الخلايا وتستطيع الخلايا أن تضاعف كروموسوماتها المتممة ، أن تفقد جينات ، أو حتى تفقد كل الكروموسومات • وعندما تهيىء الكالوس لكى تنمو الى نبات جديد ، فان النبات يرث هذه التغيرات الوراثية ، وعلى ذلك لا يكون متطابقا وراثيا مع النبات الأصلى • هذا التغير ، هو التغير الاستنساخى للخلية الجسدية •

وقد يأتى هذا التغير بالفائدة أو المشاكل لمربى النباتات • انها مشكلة ، اذا اردت ان تستخدم تقنية الاستنساخ النباتى فى زراعة مساحات كبيرة من النبات الغالى القيمة : حيث ان نسل معظم طرق الاستنساخ سوف لا يكون مشابها للنبات الأصلى • وقد كان تغير استنساخ الخلية الجسدية كارثة لمربى البطاطس (حيث ان البطاطس تميل الى تغيير استنساخ الخلية الجسدية) وقد سبب مشاكل كبيرة لمحاولات (انليفر) عندما قام باستخدام طرق التكاثر اللاتزاوجى الدقيق فى زراعة أشجار زيوت النخيل ، فى جنوب شرق آسيا فى منتصف الثمانينات • وبالرغم من ذلك ، فانه أتاح الفرصة لاستيلاد أنواع نباتية جديدة ، والتى قد يكون من الصعب أو من المستحيل ان تستولد باستخدام طرق الاستنبات التقليدية •

الرياضات والتقنيـة الحيـوية

SPORTS AND BIOTECHNOLOGY

بالرغم من حقيقة أن وسيلة بعث النشاط ، وبخاصة الرياضات ، هى مجالات العمل الكبيرة ، وتقترب فى الحجم من الصناعات الزراعية والكيميائية ، الا أن التقنية الحيوية قد أهملت هذا الجانب الترويحى من الحياة ، وفضلت عليه العناية بالصحة وتشغيل منتجات الصناعة • والاستثناءات الوحيدة الكبرى ، تبدو فى مناقشات اساءة الاستخدام الفعالة لمنتجات التقنية الحيوية ، من أجل اكتساب ميزة رياضية •

وهناك حالتان خاصتان قد نوقشتا بتوسع كبير : فقد تكونان أو لا تكونان واقعا أكثر من احتمال اساءة استعمال ، مثل الشائعات الرسمية التى لا تستند الى الدليل الواقعى الأكيد بالنسبة لها •

هرمون النمو : ان سوق هرمون النمو المستخدم فى العلاج الطبى ، تعتبر سوقا صغيرة : بينما يلاحظ أن سوق الدواء ، تعتبر كبيرة جدا ، ويجب أن تحتوى على بعض الارشـادات ، التى لم تكن موجودة عنـدما استحدث البروتين لأول مرة من البكتيريا ٠

والمجالان الجـديدان للتطبيق الجـديد ، هما لقصيرى القامة ، ومن أجل الرياضة ٠ وقد وضعت شركة كابى فارماسيا الاعلانات فى المجلات الطبية فى أواخر عام ١٩٩١ ، والتى تقترح فيها ، ان هرمون النمو ، قد يكون علاجا لحالات الطفولة التى تكون قصيرة (وليس القصر ناتجا عن مرض ، لكن القصر بنسـبة بسيطة عن المستوى الطبيعى للأطفـال فى هذه السن) ٠ وهذا العلاج يمكن الدفاع عنه على اعتبارات نفسية ٠ بينما التطبيق الذى لا يمكن الدفاع عنه لأسباب طبية ، هو استعمال هرمون النمو ، للمحاولة لجعل الناس طويلى القـامة بطريقة غير عادية ، لكى يحصلوا على بعض المميزات فى الألعاب الرياضية مثل كرة السلة ٠ ولكى يتم ذلك ، فانه يجب ان يعطى للشباب فى مرحلة المراهقة المبكرة ٠

ان اساءة استعمال الهرمون عن طريق الأشخاص البالغين ، الذين يحاولون استخدامه ، يزيد من كتلتهم العضـلية بطريقة فعالة ٠ وقد انتشرت الشائعات التى تقول بأن الناس حاولوا اكتساب هرمون النمو ، كى ينقلوه الى أبنائهم ـ وسواء أكانت هذه خرافة حضارية ، التى تتماشى مع الخرافة التى تقول بأن النساء يضعن كلب البودل (كلب ذكى كثيف الشعر) فى افران الميكروويف ، والأشخاص الذين اكتشفوا فئرانا فى الهمبورجر ، أو تلك التى تبنى على حادثة غير واقعية ، ليست واضحة تمـاما ٠

ايرثروبتين (EPO) : طور هذا العقار الحيوى لزيادة معدل انتاج كريات الدم الحمراء ، فى عدد من الأمراض ، مثل الانيميا والفشل الكلوى، حيث يكون المرضى لديهم نقص فى كريات الدم الحمـراء ، بينما هنـاك علاجات أخرى وخصوصا لمرض الليوكيميا (مرض ابيضاض كريات الدم)، قد استنزفت خلايا النخاع العظمى ، والتى جعلت من المرضى ، مطورين للانيميا الناشئة من المرض الجينى (هذه الانيميا التى سببها العلاج وليس المرض) ٠ وقد كان هناك افتراض بأن العدائين استخدموا ال (EPO) وذلك لزيادة مستوى كريات الدم الحمراء عن المستوى الطبيعى ، لكى يعطوا لدمائهم مقدرة أكبر على حمل أكبر نسبة من الأكسجين ٠ وقد يمنحهم هذا قدرة أكبر على التحمل فى سباق المسـافات الطـويلة

(الماراثون) ، وهذا العقار له خطورة فعلية جسيمة ، حيث انه يزيد لزوجة الدم ، ومن ثم المخاطر الناجمة عن الأزمة القلبية ، السكتة المخية . وقد توفى عداء سباق الدراجات الهولندى الذى يحتمل ان يكون قد تعاطى هذا العقار ، عن عمر يناهز السابعة والعشرين ، فى عام ١٩٩٠ .

تجهيزات المعمـل القياسـية
STANDARD LABORATORY EQUIPMENT

هناك قطع قليلة من أدوات القياس المستخدمة ، والتى يستخدمها جميع العاملين فى حقل التقنية الحيوية ، ويرجعون اليها بأسمائها التجارية المناظرة الى (hoover) أو (pc) . ومن الأنواع الشـهيرة من هذه الأدوات :

* طبق النافورات المتعـددة : ويسمى أيضـا الطبق ذا ال ٩٦ نافورة ، أو طبق اليكروتيتر . وهو طبق من البلاستك به ٨ صفوف ويحتوى كل صف على ١٢ نافورة مستديرة صغيرة . ويستخدم بكثرة فى مستنبت الخلية والبيولوجيا الجزيئية من أجل احداث التفاعلات ، عندما ترتيد القيام بنفس العمل الى ما يصل الى ٩٦ عينة فى الخال . والآلات المستخدمة فى الغسيل واكتشاف اللون داخل الطبق ذى ال ٩٦ نافورة بطريقة اتوماتية ، تعتبر شائعة .

* جيلسون : أى نوع من الميكروبيبتيتور ، وهو الجهاز الذى سوف يقيس حجوم (أى واحد ميكرون ــ واحد مليجرام) من السائل بطريقة روتينية .

* ابندورف : طارد مركزى ، ويكون بحجم مينى هاى فاى دك ، والذى يوضع فوق البنش : وأيضا الانابيب البلاستيكية ذات سعة ١و٥ ملجم ، التى توضع داخل الطارد المركزى .

* عمومى : أنبوبة أسطوانيـة ، لها غطاء حلزونى ، يسع حوالى ٢٠ ملجم ، ويصنع فى الوقت الحالى من البلاستيك .

عـوامل نمـو الخليـة الجذعيـة
STEM CELL GROWTH FACTORS

وهى تلك المركبات ، التى تكون غالبا بروتينات ، والتى تعمل لكى تجعل خلايا الجذع تنمو بطريقة أسرع . والخلايا الجذعية ، والتى ان لم تكن هى ذات نفسها الأجزاء الحساسة من العضلة أو الدم ، الا أنها تنمو داخل الخلايا التى تصنع هذه الأنسجة . وعلى ذلك فهى (الجذر) الذى تنشأ فوقه (أوراق) الأنسجة . وعلى هذا ، فان الخلايا الجذعية لها دوران : لعمل المزيد من الخلايا الجذعية ، وان تصنع (ذرية) خلاياها المميزة .

ومن أفضل خلايا الجذع المميزة ، هى تلك الخلايا الموجودة بالنخاع العظمى . هذه الخلايا الجذعية ـ حوالى ١ فى ١٠٠٠٠٠٠ من خلايا النخاع العظمى ـ تقوم بتشكيل جميع الخلايا الموجودة بالدم . وتسـمى هذه الخلايا الجذعية ب (totipotent) لأنها تستطيع صـنع أى نوع من خـلايا الدم العديدة . وعندما يصل نسلها الى طور النمو ، فانها تصـبح ثابتة (محددة) ، فى الجهاز الذى يقوم بصنع نوع أو آخر من الخلايا ، وفى النهاية ، تقوم بتطوير الخصائص الأخيرة ، للخلايا المقصودة (المميزة) والتى تنطلق الى مجرى الدم . ونفس الأسلوب ، يتم مع العضلات ، فى البشرة ، وفى تنمية الأعصاب (التى تشتمل على المخ) .

ومن الواضح انه اذا استمرت الخلايا الجذعية فى القيام بدورها ، فانه يجب أن يكون هناك توازن بين ، المعدل الذى يتم به صنع خلايا الجذع الجديدة ، والمعدل الذى تتحول فيه الى خلاياها الوليدة المميزة . واذا حدث وقامت بعمل خلايا مميزة كثيرة جدا ، فانه لن يتبقى شىء من خلايا الجـذع للمستقبل . واذا حدث وكان هناك انقسام كثير للخلايا الجذعية ، فانه سيؤدى فى النهاية الى السرطان . وتقوم بطارية من الضوابط بالتحكم فى هذا الاتزان وتنظيمه : ان الانحرافات فى هذه الضوابط قد تؤدى الى السرطان . ويمكن تغيير هـذه الضوابط بطريقة اصطناعية ، من أجل تصحيح حالات المرض .

ومن أكثر الخلايا الجذعية التى تمت دراستها ، هى خلايا الجـذع الدموية (مكونات الدم) .

وعامل خلية الجذع الحقيقى (scf) ، قد تم عزله فى عام ١٩٩٠ ، لكن سلسلة العوامل الأخرى التى تؤثر فى المراحل العديدة للتحديد والتمييز ، قد اكتشفت ، وتم استنساخ جيناتها المناظرة ، وذلك من أجل هدف تطويرها للاستخدام الدوائى ٠

انظر أيضـــا : عوامل النمو ص : ٢٠٩ ، والجينـات الورميـة ص : ٢٨٦ ٠

التعقيـــم STERILITZATION

يوجد هناك عدد من الطرق الثابتة ، لتعقيم الأجهزة والمواد ، فى الاستخدام البيولوجى ٠ ومن الواضح أنه اذا أعد كائن عضوى دقيق أو خلية مستنبتة ، لكى تنمو ، اما بغرض البحث أو من أجل الانتاج ، فانه من الضرورى ألا يوجد كائن عضوى آخر فى هذه الخلية أو الكائن العضوى فى النمو مغها ، فيحتمل أن تقضى عليها أو تحدث بها تلوثا غير مرغوب ٠ ومن ثم فان التعقيم ، هو الجزء المهم لأية عملية تقنيحيوية ٠

وتوجد أربع طرق عامة يتم استخدامها :

* التسخين : جميع الكائنات العضوية سريعة التأثر بالتسخين ، بالرغم من ان البعض أكثر تأثرا من الآخرين ٠ وقد يكون التسخين جافا أو رطبا ٠ والتسخين الرطب حتى درجة حرارة ١٢١ مئوية فى جهاز المعقم الاوتوكلاف (وهو بصفة أساسية ، عبارة عن موقد ضغط كبير) هى الطريقة الشـــائعة فى تعقيم الأجهزة والكواشف ، نظرا لرخص ثمنها وسهولة تشغيلها ٠

* المواد الكيميائية : كثير من المواد الكيميائية ضارة بالصحة ٠ والمواد الشديدة التأكسد مثل حمض الكروم ، تستخدم فى نزع البقايا العضوية من الأوانى الزجاجية ٠ وبالرغم من انها مبيدات عضوية معتدلة ـ حيث انها تقتل الكائنات العضوية الدقيقة وتبقى على بقية الأشياء الأخرى بحالة سليمة ـ ولذا فانها تستعمل بكثرة ٠ ويستخدم العديد منها ، كعوامل تنظيف ، وان لم تبتلع بطريق الخطأ ، فانها قليلة الضرر نسبيا للانسان ٠ والنوع الآخر للعـلاج الكيميائى ، هو العـلاج بغاز المبيـد العضوى ، وهو عادة أكسيد الايثيلين ٠ وهذا الغاز من مميزاته انه لا يتم تجفيف الجهاز بعد التعقيم به ٠ وعادة تكون المبيدات العضوية غير مناسبة لتعقيم السوائل ، لأنه لا توجد طريقة لاستخراج تلك المبيدات من السوائل بعد تعقيمها ٠

* التعقيم بالأشعة : ان أشعة جاما تستطيع ان تعقم أى شىء لكنها ، أشعة خطيرة ، ومكلفة نسبيا فى انتاجها • والأشعة فوق البنفسجية ، تعتبر من عوامل التعقيم الفعالة ، وهى آمنــة الى حد ما ، بالرغم من أنه لكى نتأكد أن شيئا ما قد عقم ، فانه يعرض الى الأشعة فوق البنفسجية ، لفترة طويلة من الوقت (من دقائق الى ساعات) • بالاضافة الى ذلك ، فان الأشعة فوق البنفسجية ، لا تنفذ الى مسافة بعيدة داخل السوائل أو الأجسام ، ولذلك فانها تستخدم عادة لتعقيم الأسطح •

* الترشيح : وهذه الطريقة تعتبر مناسبة للسوائل أو الغازات ، لكنها شـــديدة الفاعلية : وفى العادة ، فان المرشح الذى تكون فتحة ثقوبه ٢/١٠ ميكرون ، سوف يقوم باستبعاد كل الكائنات العضــوية من السائل ما عدا الفيروسات •

ويجب ان تختـــار طرق التعقيم المختلفة ، للتطبيقات المختلفة • والمشكلة الرئيسية التى يجب التغلب عليها هى انسجام المواد • وعلى ذلك فان العديد من اللدائن ، تفقد خاصية لونها ، وتصبح هشة ، عند تعرضها الى أشعة جاما ، وتنصهر عند الحرارة الزائدة •والعديد من وسائل التخمير ، والمستنبتات الخلوية ، لا يمكن ادخالها الى المعقام ، لأنه قد يدمر ، بعضا من المادة الغذائية بها •

الصـفة الوراثيــة STRAIN (CULTIVAR)

الصفة الوراثية للكائن العضوى ، هى النوع الذى يكون متميزا وراثيا عن بقية الأنواع الأخرى المثلة له والتى ينتمى اليها الكائن العضوى ، ولكنه ليس مختلفا بالدرجة التى يمكن اطلاقها عليه كنــوع جديد • ان الأعضاء المشتركين فى الصفة الوراثية ، هم أكثر تشابها وراثيا لبعضهم البعض ، عن الأعضاء المشتركين فى صفات أخرى •

ان كلمة صفة وراثية سلالة (strain) ، تســـتخدم عادة مع الكائنات العضوية الدقيقة ، لوصف كائن عضوى معين ، والذى يكون قد تم عزله ، أو ورث هندسيا لكى يكتسب بعض الصفات مثل النمو السليم ، أو انتاج سلالة كبيرة • ان عزل وتحسين صفات بعض الكائنات العضوية ،

هى الجزء الأساسى لعملية جعلها مناسبة للعملية الاقتصادية للتقنية الحيوية ٠

وبالنسبة للحيوانات ، فان مصطلح نسل (breed) ، أو أحيانا سلالة (race) ، يقصد بها غالبا نفس الشيء — مجموعة متجانسة وراثيا من الحيوانات ، وعادة ما تشتق من زوج من الآباء ، ، واللذين يكونان متميزين عن بقية الحيوانات الأخرى لنفس النوع ٠

ان الانسان أو السلالات ، يمكن تناسلها مع بعضها البعض ، فى حين أن الحيوانات من الأنواع الأخرى نادرا ما تستطيع ذلك ، ومن ثم ، فانه يوجد عدد كبير من الأنسال المختلفة للكلاب مثل (كلب الاسكيمو ، والبودل ، وكلب labradors) الخ ٠ والتى تتناسل لكى تنتج كلابا ذات صفات جنسية معينة ٠

وبالنسبة للنباتات ، فان المصطلح (cultvar) ، له معان متنوعة متشابهة ٠ ويستخدم مصطلح صفة (strain) ، أحيانا مع النباتات ولكنه نادرا ما يستخدم مع الحيوانات ٠

انظر تطوير الصفة الوراثية ص : ٣٧٠ ٠

انظر أيضا عزل الصفة الوراثية ص : ٣٧٢ ٠

تطوير الصفة الوراثية STRAIN DEVELOPMENT

وتسمى أيضا بتحسين الصفة الوراثية ، وهو الاصطلاح الشامل الذى يستخدم من أجل تحسين صفات الكائن العضو ، بحيث يمكن أن تقوم بتنفيذ عملية التقنية الحيوية بكفاءة عالية ٠ ان الأهداف المنشودة هى خلق كائن عضوى ، أن يصنعها بكميات ضخمة ، ولا يصنع أى شيء آخر بكمية كبيرة (وبذلك تستطيع ان تنقى المنتج الخاص بك بسهولة تامة) ، واستخدام الأشياء التى يمكن الحصول عليها بسهولة ، لكى ينمو عليها الكائن ، لا يتطلب ظروف رقابة شديدة حريصة لظروف المستنبت ٠ ان فكرة الصفة الوراثية المحسنة ، يمكن توضيحها بأشجار الصنوبر المستخدمة فى انتاج لباب الأخشاب : انها تنمو فى أى مكان من التربة ،

الهواء ، والماء ، وتستطيع أن تصنع الكثير من الكميات بسهولة تامة ، عن طريق اعداد عجينة اللب ، وهذا هو السبب في أن اللباب يعتبر أرخص على سبيل المثال من (Interform) .

وتوجد هناك عدة طرق لتحسين الصفة الوراثية :

* الاختيـــار المتنـــامى : وتشتمل هذه الطريقة على أخـــذ الصفة الحالية ، ومعالجتها بالمواد الكيميائية ، التى تحـــدث التغير الاحيائى (الجينات الطافرة) ، والنظر الى عدد الصفات المنحدرة من السلف ، للبحث فيما اذا كان أى منها مكتسبا تغيرا احيائيا ، يستطيع أن يجعلها أكثر انتاجا • وتعتبر هذه عملية شاقة ومضيعة للوقت ، لكنها تعتبر الأسلوب الأكثر استخداما لتحسين انتاجية المواد الكيميائية مثل الأجسام المضادة ، أو الأحماض الأمينية فى عمليات التخمير • انه ذلك الأسلوب العشوائى للفصل ، الذى عن طريقه ، يجب أن يتم فصل عدد من المتغيرات• وان مفتاح النجاح ، يكمن فى الكيفية التى يمكن ان تفصل بها هذه الاعداد بسرعة وبطريقة اتوماتيكية ، أى أنها (قدرة النظام على الفصل) •

وتعتبر الطرق الأخرى أكثر توجها •

* التهجين : وفى هذه الطريقة يتم أخذ نوعين من الصفات وجمعهما وراثيا • وقد استخدمت هذه الطريقة كثيرا فى الزراعة ، ولما كانت الكائنات الحيوية فى مجال الزراعة متنوعة جدا ، فان هذه الطريقة لا يمكن استخدامها هنا بنجاح تام • والمتنوع الذى يمكن تطبيقه على نطاق واسع فى النظم البكتيرية هو الآتى :

* الاقتران : وفى هذه الطريقة ، يتم نقل عدد قليل من الجينات المرغوبة من صفة الى أخرى •

* الهندسة الوراثية : وفى هذه الطريقة ، يتم البحث فى تغيير التركيب الجينى للكائن العضوى ، وذلك بادخال الجينات اليه مباشرة • وهذه الجينات تستطيع ان تشفر عن الكثير من الانزيمات الفعالة ، أو توقف عمل الانزيم ، الذى يدمر المنتج الذى يكون مطلوبا انتاجه • ان هذا الطريق يعتبر معقدا ومكلفا ، ولكنه هو الطريق الوحيد المتاح عندما تفشل الجينات التقليدية •

والطريق المؤدى غالبا الى نجاح تحسين الصفة من خلال أى من الطرق هو اكتشاف طريقة الاختيار · وهذه تكون مجموعة من الظروف التى بموجبها ، يكون للصفة التى تريدها الميزة عن كل الطرق الأخرى ·

اكتشاف الصفة التى تجعل انزيما يحلل مركبا خاصا أو مجموعة من المركبات ، قد تكون بطريقة مباشرة · وعلى سبيل المثال ، فان البكتير الآكل لزيت البترول ، يمكن اختياره ، من خلال زراعة مستنبت من البكتيريا ، فى وسط ، حيث يكون فيه المصـــدر الكربونى الوحيـد هو البترول ·

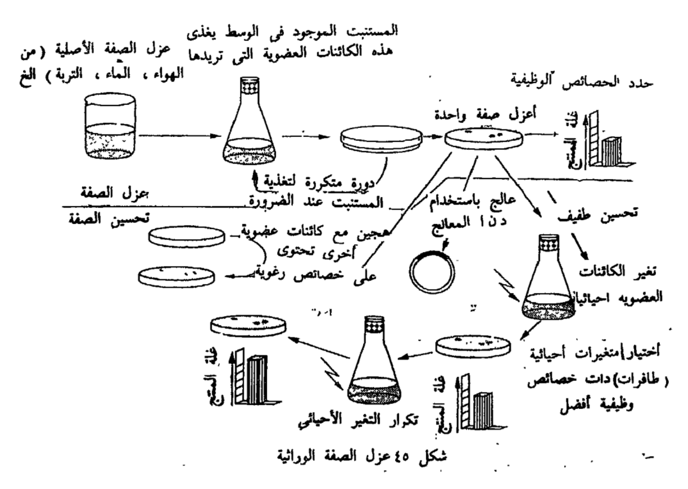
وعلى ذلك فان البكتير الوحيد الذى ينشط سيكون هو البكتير الذى يستطيع ، اجراء تغير احيائى على البترول ، وكلما استطاع أن يحـدث تغـيرا احيـــائيا ، اســتطاع أن ينمــو بطريقة أسرع · وبالرغم من ذلك فان هذا الاختيار المباشر نسبيا نادرا ما يكون متاحا ·

عزل الصفة الوراثيــة STRAIN ISOLATION

وهذه هى طريقة عزل أى بكتير ، أو فى الواقع أى حيوان أو نبات ، عن العالم الخارجى · وبصفة عامة فان هناك مدخلين لعزل الصفة الوراثية للكائنات العضوية الدقيقة :

* أخـذ العينات الكبيرة الحجم : كل الكائنات العضـوية تقريبـــا المفيدة فى مجال التقنية الحيوية ، يتم عزلها من التربة ، التى تحتوى على ما بين ١٠٠٠ الى بليون كائن عضوى دقيق فى الجرام · والكائنات العضوية التى توجد فى مكان معين تعتمد على بيئة التربة المحلية ، ومن الواضح أن هذه البيئة تتنوع تنوعا كبيرا · وعلى ذلك فان احدى الطرق لاكتشاف الكائن العضوى المثالى ، هو بأخذ عينة من كل أنواع التربة بقدر الامكان · والعديد من الشركات التى تعمل فى مجال الكيميائيات والعقاقير ، لها برامج ، والتى من خلالها تلزم العضو العامل فى الشركة ، حينما يسافر الى مناطق بعيدة ان يحضر معه بعض عينات من التربة ، لكى تستخدم فى برامج الفصل ·

انظر الرسم رقم : ٤٥ ٠



شكل ٤٥ عزل الصفة الوراثية

موقع البيئة المناسبة : والطريق الآخر ، هو اكتشاف البيئـة التى تستطيع فيها الكائنات العضوية التى تحمل خصائص معينة ، والتى تعتبر مطلوبة للبقاء عليها حية ٠ والأماكن المفضلة هى ممرات الدفق ، أو مخلفات المصانع ، والتى ترغب فى تكويم الكائنـات العضـوية التى تستطيع أن تحلل جميع المواد الكيميائية ، التى توجد فى البيئة المحلية ٠ وتوجد هناك أيضا امكانات أخرى ٠ ان الكائنات العضوية التى تقوم بتحليل الميثان على سبيل المثال ، كانت فى الأصل معزولة من التربة المحيطة بماسورة غاز رئيسية مكسورة ٠

وبرغم كل الجهود التى بذلها رجال التقنية الحيوية ، فى تطوير طرق ال د ن أ المعالج ، لتحسين البكتيريا من أجل الاستخدام فى التقنية الحيوية ، لم تكن فى الغالب طريقة الاختيـار الأصلية التى كان لها الصدى الكبير ، فيما اذا كان الكائن العضـوى سـيكون الأسـاس للعمليـة التجارية أم لا ٠

التحـــالف الاستراتيجي STRATEGIC ALLIANCE

ان هذا الاصطلاح ليس قاصرا على التقنية الحيوية بمفردها ، ان هذا الاصطلاح ، يعنى تحالفا بين شركتين مشكلتين بطريقة قانونية ، ويكون هدفهما عادة ، هو تطوير بعض المصالح المشتركة بينهما • وحيث ان اقامة ادارة للأبحاث والتطوير فى شركة واحدة ، يعتبر ، مكلفا للمال ومضيعا للوقت ، وعلى ذلك فان شركات التقنيـــة الحيـوية والشركات الدوائية ، تقيمان تحالفا فيما بينهما ، من أجل الوصول الى المهارة والابداع، والا فان كل شركة على حدة ستقوم بتطوير عملية الانتاج بالكامل • وقبل كل شيء فان الشريك يجب أن يكون مستقرا ماديا ، وله سند تسويقى ، وأسلوب خاص فى مجال الأبحاث والتطوير ، وسائل انتاج ، صيغ وقدرة على التخزين ، خبرة لدى الهيئات التنظيمية ، أو خبرة تسويق ومبيعات • والقيمة المكتسبة تكمن فى أى الفريقين الذى ستنتمى اليه : وبالرغم من جوهر التحالف ، يضـــمن أن كلا الطرفين سيستفيدان ، فى الوقت الذى يكون فيه لكل منهما شخصيته المستقلة •

ان التحالفات الاستراتيجية تختلف عن عقود الأبحاث الخاصـــة (وغالبا ما يسمى بالتحالف) ، لكن العقود العادية هى بالفعل ، ان يقوم أحد الأطراف بأداء خدمة ما للطرف الآخر ــ ان الشيء الوحيد الذى يأتى عن طريق المقاول الى الباحث هو النقود ، والمندمجون والمكتسبون ، حيث يفقد أحد الشركاء استقلاله • ومن المحتمل انه يكون أفضل أســـاليب التحالف/الاكتساب المعروفة فى مجال التقنية الحيوية جميعا ، كان اكتساب ٦٠٪ من نصيب شركة جينتك عن طريق هوفمان لاروش فى عام ١٩٩٠ • ومن المحتمل ان شركة جينتك من الضخامة والنشاط بحيث ستستطيع ان تستعيد ذاتيتها ، وبهذا يصبح الاكتساب مشاركة استراتيجية والا فان الوضع السائد الذى تظهره الميزانية ، يعتبر أمرا واقعا •

نقـــل الركيزة SUBSTRATE CHANNELLING

انها فكرة متقنة قد ظهرت فى مجال الأعمـــال البحثية ، لكنها لم تستخدم على نطاق تطبيقى واسع حتى اليوم • والفكرة فى هذا الموضوع هى ربط انزيمين ببعضهما البعض ارتباطا طبيعيا ، وهذان الانزيمـان يقومان بعمل سلسلة من التفاعلات •

يأخذ الانزيم الأول الركيزة ـ ١ ويحولها الى المنتج ـ ١ ويأخذ الانزيم الثانى المنتج ـ ١ ويحوله الى المنتج ـ ٢ ٠

واذا أضيف كلا الانزيمين الى محلول من ركيزة ـ ١ ، فان المنتج ـ ٢ ، سوف يتراكم ٠ بالرغم من ان جزءا صغيرا من منتج ـ ١ سيضطر الى التراكم فى حين أنه لا يوجـــد شىء يعمل عليه الانزيم الثانى ٠ ان الطريقة السريعة والفعالة للقيـــام بهذا العمل ، هى ربط الانزيمين مع بعضهما بطريقة طبيعية ، وذلك بصنع بروتين اندماجى منهما ، أو ربطهما كيميائيا ٠ ثم بمجرد ان يتم صنع المنتج ـ ١ بواسطة الانزيم الأول ، فانه يسلم الى الانزيم الثانى (الذى يكون المدخل التالى تماما) ويتحول الى منتج ـ ٢ ٠

وهذا له مميزات مهمة ، فى الحالات التى يكون فيها المنتج ـ ١ غير مستقر تماما ، أو يكون عرضـــة للتأثير عليه بفعل الانزيمات الأخرى ، لكى تحوله الى منتج ثانوى غير مرغوب فيه ٠ وتسمى العمليات السابقة بانتقال الركيزة (Subtrate Channelling) ، لأن العملية تعمل كما لو كانت هناك قناة ترسل منتج ـ ١ من انزيم الى انزيم دون ان يتحول تماما الى محلول ٠

وهناك فكرة مشابهة ، وتتعلق بربط عامل مشارك (cofactor) بالانزيم ٠ وقد تم ذلك مع العامل المشارك (NADH) نازع الهيدروجين الجلوكوزى ٠

وبما ان معظم نازعات الهيدروجين تحتاج الى (NADH) أو (NADPH) المتنسب ، اذا ارتبطت كيميائيا بأحد الانزيمات ، فأن أى انزيم آخر يرغب فى أن يستخدم هذا الجزىء ، يجب أن يكون ملاصقا للأول لكى يحصـــل على مركبه Nadh ٠وهـــذا فى الواقع يقوم بربط الانزيمين ببعضهما البعض ، بالرغم من عدم ارتباطهما ماديا طوال الوقت ٠

سائل الخمائر الفائق الحساسية
SUPERCRITICAL FLUID ENZYMOLOGY

جميع المواد لها درجة حرارة حرجة (Tc) والتى فوقها لا تستطيع غازاتها ان تتحول الى سائل عن طريق ضغطها ٠ عند درجة الحرارة هذه ، يمكن للغاز والسائل ان يتواجدا سويا ، اذا وصل الضغط إلى الضغط

الحرج (Pc) ، وعلى سبيل المثال فانه عند درجة حرارة الغرفة ، اذا ضغط ثانى أكسيد الكربون بكمية كافية (من أنبوبة غاز) ، فان الغاز سيتحول الى سائل • وفوق ٣١ درجة مئوية ، فلا يجدى قدر الضغط الذى تحدثه ، لأن الغاز لن يتسيل — انه سيصبح فقط غازا كثيفا جدا •

ان الغاز المضغوط ضغطا عاليا ، يتصرف الى حد ما مثل الغاز ، والى حد ما مثل السائل ، وتسمى هذه الحالة بالسائل الفائق الحساسية (SGF) وهى لها بعض الخصـــائص المفيـــدة للعمليـــات الكيميـــائية والبيوتكنولوجية •

* ان الاندماج فى السوائل الفائقة الحساسية ، يكون أسرع عادة من السوائل ، ولذا فان تفاعلات الاندماج المحدودة (التى تشتمل على عدد كبير من التفاعلات الانزيمية) يمكنها ان تتم بسرعة •

* تعتمد قابلية المواد الكيميائية للذوبان فى (SCFs) ، بدرجة كبيرة من الحساسية على الضغط • ومن ثم فان الكواشف يمكن ان تتحلل أو يتم التخلص من المنتجات عن طريق الترسيب • وذلك من خلال تغيير الضغط • وبعض المركبات التى تبقى على حالها قابلة للاذابة فى الماء ، يمكن ان يتم جعلها قابلة للذوبان بشدة فى (SCFs) باختيار الضغط ودرجة الحرارة الصحيحة •

* ان الضغوط ودرجات الحرارة المســـتخدمة ، لا تحدث ضررا بالعديد من البوليمرات •

* استخدمت (SCFs) فى العديد من نماذج التفاعلات الانزيمية • وبصفة عامة ، فانها تساعد على احتواء كمية صغيرة من الماء (والذى يتحلل أيضا فى بعض من (SCFs) لكى تساعد على تثبيت الانزيم : وتعتبر أيضا ضرورية اذا استخدم الانزيم الماء ، كركيزة •

وفى مقابل هذه المميزات ، فان هناك بالطبع بعض العيوب ، وهى أن (SCFs) ، يجب أن يتم حفظها فى ضغط عال • ومن احـدى المميزات التى أعلن عنها كثيرا عن الانزيمات ، هى أنها تعمل فى درجات حـرارة وضغوط معتدلة •

ان العمل عند ضغط ١٠٠ بار فى (SCF) ، يلغى احدى هذه المميزات• ومن ثم فان (SCFs) تعتبر مفيدة للانزيمات الحفازة فقط ، اذا استطاعت بعض الأوجه الأخرى باستخدام (SCFs) أن تعوض بطريقة واضحة ، التعقيد الزائد من العمل بالغاز المضغوط •

انظر أيضا حفز الطور العضوى ص : ٢٩٢ •

تأييـــد

ولما كانت تقنية جديدة ذات امكانية تأثير اقتصادى فعال ، فان التقنية الحيوية ، قد دعمت عن طريق العديد من المبادرات الحكومية ، خصوصا فى الولايات المتحدة واليابان • وبعض المؤسسات المهتمة بتشجيع التقنية الحيوية هى كالآتى :

مكتب تقييم التكنولوجيا (OTA) : وكالة الحكومة الأمريكية المركزية ، التى تستطلع ، وتقدم النصيحة للتقنيات الجديدة •

مراكز الولايات البيوتكنولوجية : هنـاك ٢٥ ولاية أمريكية لها مراكز ، تقوم بمساعدة التقنية الحيوية • وتقام عادة فى الحرم الجامعى ، وهى تقدم المساعدات من أجل تنشيط الروابط بين الأبحاث الأكاديمية والتطبيقية ، وتقوم بالاتصال بمؤسسات التمويل ، وتقوم بتنشيط التقنية الحيوية الولاياتية فى الولايات الأخرى بالدول الأخرى • وتستطيع أيضا تقديم الخبرة الادارية ، وفى بعض الحالات ، تقوم بتقـديم التمويل الرأسمالى الاستثمارى والمساعدة الفنية •

بالاضافة الى ذلك (وعديد من الولايات فى أمريكا) ، فقد شجعت الصناعات الجديدة التى تخدم التقنية الحيوية • واشتمل ذلك على الضرائب التشجيعية (كل من المحلية والقومية) ، والتنظيم العصرى •

انظر أيضا النوادى ص : ١٢١

T

TANK BIOREACTORS المفاعلات الحيوية الصهريجية

تسمى المفاعلات الحيوية أيضا بالمخمرات ، وهى تلك الأوعية التى تتم فيها عمليات التخمير • وخزانات المفاعلات الحيوية ، هى الأوعية التى تنمو فيها الكائنات العضوية الدقيقة ، فى حجم كبير من السائل • وهذا يخالف المفاعلات الحيوية النسيجية/الغشائية ومفاعلات الخلية المجمدة • والغالبية العظمى من المفاعلات الحيوية التى تستخدم فى مجال التقنية الحيوية ، هى خزان المفاعلات الحيوية ، ومعظم خزانات المفاعلات الحيوية ، هى من نوع الخزان المقلب ، لأن التقليب يساعد على توزيع الغاز والمادة المغذية للمادة النامية بطريقة فعالة •

والمفاعلات الحيوية ، يجب أن توفر آلية لادخال الكواشف والكائنات العضوية الدقيقة الى وعاء المفاعل ، من أجل توفير الركيزة (الغذاء) للكائنات العضوية الدقيقة (بالاضافة الى الأكسجين فى حالة التخمير الهوائى) ، من أجل تقليبها ومن أجل الحفاظ عليها فى درجة الحرارة المناسبة ، والاس الهيدروجينى ، الخ •

وضبط درجة الحرارة ، هى بصفة خاصة تعتبر حساسة لجميع عمليات التخمير الحجمية ، لأن الكائنات العضوية الدقيقة الايضية تنتج قدرا كبيرا من الحرارة • والتنوع فى التفاصيل يشتمل على الحجوم المختلفة والمسافات لمناطق التخزين (والتى تضمن ان الخليط قد تم مزجه جيدا بواسطة التقليب) وأنواع مختلفة من المقلبات • وهذه المقلبات تأتى فى سلسلة كبيرة من الأشكال والأحجام : ومنها القرص التوربينى ، والتوربين المفتوح ، والقلاب البحرى (الذى يشبه دفان السفينة) •

والتنوع الرئيسى الآخر بين المفاعلات ، هو آلية الحقن بالغاز • وهذا يتم غالبا عن طريق رشاش (عبارة عن أنبوبة أو صفيحة ذات ثقوب) والتى تقذف الفقاعات الى قاعدة المفاعل • وتستخدم أنواع عديدة من الأشكال والأحجام لهذا الرشاش ، والتى تشتمل على الحلقات ،

والمقاطع (المقلاه) ، والأنابيب ذات الأطراف الميتة ـ ويجب أن يتم اختيار هذه الأشكال حسب الشكل والحجم للمفاعل ، وكمية الغاز التى سيتم حقنهـا ٠

وتوجد هناك خبرات عظيمة فى تصميم المفاعلات المناسبة ، لاستنبات نوع من الكائنات العضوية أو نوع من الخلايا ٠ ونتيجة لذلك ، فانه توجد العديد من الشركات التى تتخصص فى تصميم المفاعلات الحيوية ، والضبط والهندسة عن ما هو حادث فى تقنيات ال د ن أ المعالج والكواشف ، بالرغم من الصيت العالى الذى يلقاه استنساخ الجين ٠

انظر الليف المجوف ص : ٢١٤ ، المفاعلات الحيوية للخلية المجمدة ص : ٢٢٧ ٠

تسليم الدواء المستهدف TARGETED DRUG DELIVERY

وهذه تستخدم أية طريقة لتوصيل عقار الى موقع داخل الجسم ، حيث يكون مطلوبا فى هذا المكان ٠ بدلا من جعله ينتشر فى مواقع عديدة ٠ وتوجد هناك ثلاث طرق لتوصيل هذا الدواء المستهدف :

وفى الطريقة الأولى ، تتم كبسلة العقـار فى شىء ما ، يكون عادة الغطاء الليبيدى (أى الليبوسوم ، انظر الليبيوسوم رقم : ١٦٥) ٠ وان الغطاء نفسه يكون مغلفا بمادة ، ترتبط بالخلية المستهدفة ـ الجسـم المضاد المخصص لهذه الخلايا ، الجليسوبروتين (البروتين السكرى) ، أو الجزىء المتقبل ، أو الرابط ٠ ويتنقل الليبوسوم فى الدم الى ان يجد ضالته : وبمجرد ان يقابلها فانه يلتصق بها (الخلية) ، ثم يفرغ المحتويات داخل الخلية ٠

والطريقة الثانية تربط آلية المستهدف مباشرة بالعقار ، وفى هذه الحالة فان العقار ، اما أن يعمل خارج الخلية ، أو يكون قادرا على ادخال نفسه داخل الخلية ٠ وقد كثر الحديث عن التطبيق الذى يربط البروتينات السمية بالأجسام المضادة : يستطيع البروتين أن يلج داخل الخلية ومن هناك يستطيع ان يحطم الآلية الخلوية ، ولكنه فقط فى حالة ما يكون محمولا بالقرب من الخلية بواسطة الجسم المضـاد ٠ وهذا الترابط يسمى بالسميات المناعية ٠ ومن الواضح ان هذا التطبيق يقصد به تدمير الخلايا

السرطانية ، أو بطريقة يمكن تصورها ، الخلايا المصابة بفيروسات طويلة الأجل مثل (HBV) .

ان المشكلة الحادثة مع هاتين الطريقتين ، تنحصر فى كيفية ادخال حامل العقار المعقد من مجرى الدم الى النسيج المستهدف : وما لم يكن المستهدف هو الخلايا البطانية لأوعية الدم ، أو أنواع قليلة فى الكبد ، الرئة ، أو الكلى ، فانه لا يوجد شيء كبير فى الحجم مثل الليبوسوم ، يستطيع الهروب من الأوعية الدموية ، والولوج اليها ٠

والطريق الثالث ، هو جعل العقار كعقار أمامى (Prodrug) ، الذى يذهب الى كل أنسجة الجسم ، والذى يتغير الى عقار فعال فقط ، بواسطة أحد الأنسجة ، لأن هذا النسيج له مستوى عال من الانزيم ، الذى يستطيع أن يقطع العقار الأمامى الى حامل خامل وعقار نشط ٠ وهذا من السهل عمله بالنسبة للأنسجة مثل أنسجة الكبد والكلى ، والتى لها مجموعة كاملة من الانزيمات المتخصصة فعلا ٠

انظر : الترافق المنيع ص ٢٣٢ ٠

انظر أيضا السميات المناعية ص : ٢٤١ ٠

أجهزة الاحساس الحرارية THERMAL SENSORS

أجهزة الاحساس الحرارية ، هى تلك الأجهزة التى تستطيع ان تكتشف التغيرات الطفيفة فى السخونة أو درجة الحرارة ، وهى معروفة جيدا فى كثير من التطبيقات ٠ مثل هذه النظم تستخدم غالبا فى أنظمة غاز التصوير الكروماتى ، لاكتشاف الجزيئيات من عمود (GC) وقد كانت هناك بعض المحاولات لاستخدام أجهزة الاحساس الحرارية ، كأجهزة احساس عضوية ٠ وفى هذه الحالة يقوم المجس باكتشاف الحرارة الخارجة ، عندما يتم التفاعل الانزيمى ٠ وهذه الطريقة قد تكون أكثر سهولة من الالكترودات الانزيمية ، حيث انه عندما تستخدم بعض التفاعلات الانزيمية القليلة نسبيا فى نقل الالكترونات ، والتى قد تلتقط عن طريق الالكترود ، فان الناتج تقريبا يخرج على هيئة حرارة ٠ والمشكلة الناتجة هنا انه بالنسبة للعينات الصغيرة من المادة المخففة ، تكون كمية الحرارة الناتجة طفيفة ، ومن هنا تأتى الحاجة الى أجهزة حساسة جدا للحرارة ٠

المحب للحرارة ، هو الكائن العضوى الذى ينمو فى درجات حرارة أعلى من معظم الكائنات العضوية الأخرى • وبصفة عامة ، فان سلسلة كبيرة من البكتيريا ، الفطريات ، وبعض النباتات القليلة ، والحيوانات ، تستطيع أن تنمو فى درجات حرارة أعلى من ٥٠ درجة مئوية ، فان محبات الحرارة هى الكائنات العضوية التى تستطيع أن تنمو فى درجات حرارة أعلى من ٥٠ درجة مئوية • ويمكن تصنيفها بطريقة عفوية تماما ، بالاعتماد على درجة نموها المثالية الى محبات حرارة خفيفة (٥٠ ـ ٦٠ درجة مئوية) ومحبات حرارة (٦٥ ـ ٨٥ درجة مئوية) ، ومحبات الحرارة القصوى (٢٨٥ درجة مئوية) • ومحبات الحرارة القصوى تنمو عادة فى مناطق شديدة الحرارة : على سبيل المثال الينابيع الساخنة ، وأجهزة تسخين الماء ، وفتحات التسخين فوق سطح البحر ، وأنابيب المياه الساخنة المنزلية •

ومحبات الحرارة ، تعتبر مهمة بالنسبة لعلماء التقنيـة الحيـوية ، بسبب اقتصاديات التخمير ، والانتقال الحيـوى • العديد من العمليات الصناعية ، يمكن حفزها عن طريق الانزيمات ، لكن الانزيمات بطيئة جدا ، وقد تسرع هذه العمليات بتسخين التفاعل ، لكن هذه الطريقة سرعان ما تدمر الانزيم • إن رفع درجة حرارة التفاعل يعتبر مفيدا أيضا ومرغوبا لأنه يقلل اللزوجة ، ويزيد من معدل اندماج الكواشف ، وبذا يقلل كمية التقليب ، وطاقة الدفع المطلوبة ، وتمنع الحرارة الانزيمات الأخرى من العمل ، أو (عادة) ، تقوم بتلويث الكائنات العضوية التى تنمو فى المفـاعل •

وقد تكون الانزيمات المســتخرجة من محبات الحرارة ، ضرورية لمقـاومة مثل هذه الدرجات العالية من الحرارة • وهى أيضا تبدى على الدوام ثباتا متزايدا مع المحاليل العضوية•وعلى ذلك فانه توجد فائدة مادية من عزل هذه الانزيمات ، واستخدامها فى العمليات الصناعية • وحيث ان البكتيريا مخادعة عادة فى نموها (ويجب ان تنمو فى درجات حرارة عالية) ، وبمجرد أن يتحدد انزيم مناسب ، فانه من المألوف أن يتم البحث عن استنساخ الجين الخاص به ، فى البكتير الذى ينمو فى درجات الحرارة فوق المعتدلة • وهذا يعنى أيضا أنها قد تتم تنقيتها من كل البروتينات الأخرى فى الخلية البكتيرية ، بطريقة بسيطة بالتسخين : البقيـة الأخرى

من البروتينات غير القابلة للحرارة سوف تترسب ، تاركة مستحضرا نقيا من الانزيم المستهدف ·

تستخدم في العمليات الصناعية ، سلسلة من الانزيمات القابلة للحرارة · كما هو مطبق في أبحاث عزل الانزيمات من البكتيريا ، ومن أحد الملامح ، هي الحصول على عدد كبير متنوع من المصادر من الكائنات العضوية المنتخبة ، من أجل فصلها ·

ولهذا السبب ، كانت الأراضي الثلجية ، تعتبر واحدة من أكثر مناطق العالم تركيزا لمختلف أنواع الينابيع الساخنة ، هي مصدر غالبية الكائنات العضوية المحبة للحرارة المستخدمة ·

مزارع الأنسجة TISSUE CULTURE

ويستخدم هذا المصطلح أحيانا بطريقة تبادلية مع مستنبت الخلية · ويقصد به باختصار زراعة الانسجة · أي مجموعات الخلية المتعددة خارج الجسم · وبالرغم من أن هذه العملية تستخدم لوصف مستنبت الخلية ـ مستنبت الخلايا المعزولة خارج الجسم ـ حيث ان الطريقتين تستخدمان بطريقة مشابهة جدا نفس الأسلوب ونفس المادة ·

ان متطلبات مستنبت الخلية من السهل ذكرها لكنه من الصعب اخضاعه للعمل · ان الشرط الأساسي هو التعقيم ، حيث ان الخمائر والبكتيريا تنمو بطريقة أسرع من الخلايا المستنبتة ، وعلى ذلك ، اذا دخل بكتير واحد الى مستنبت الخلية ، فانه في الحال ، يفوق الخلايا الثديية عددا · وان بقايا العمليات الأيضية للبكتير وخصوصا الحمض الذي ينتجه ، سيقوم بعد ذلك بقتل الخلايا · ومن ثم فان الكائنات الأخرى يجب استبعادها تماما · وهذا الاجراء يعتبر من السهل القيام به للكميات المستحضرة معمليا ، ولكن الصعوبة هنا اذا أردنا انتاج كميات كبيرة من الخلايا ·

والشروط الأخرى الواجب توافرها في الوسط من أجل بقاء الخلايا · ان هذا الوسط يجب أن يحتوى على تنوع كبير من المواد الغذائية ، التي تشتمل على البروتين والأحماض الأمينية ، وعوامل النمو ، لكي تحفز الخلايا على الانقسام · وفي المعمل يتم توفير هذه المواد عن طريق المصل ، وفي العادة يكون المصل المأخوذ من مصل العجل الجنيني (FCS) ولكن هذا

المصل يعتبر مكلفا لاستخدامه ، فى المستوى الانتاجى ، وعلى ذلك يستخدم قدر متنوع من الاضافات الغذائية ، الليبيدات ، والبروتينات الليبيدية ، وقد تم صنع هرمونات النمو البيبتيدية ، لتشجيع الخلايا الثديية على النمو ٠ وتتنوع البيبتيدات المطلوبة حسب أنواع الخلية (وهذا هو السبب فى استخدام FCS بكثرة فى الأبحاث ـ حيث يحتوى على معظم عوامل النمو فى داخله) ٠

والتغير الدليلى فى مستنبت الخلية هو فيما اذا كانت الخلايا خطافية معتمدة أو خطافية مستقلة ٠ وتعنى الأولى ، ان الخلايا يجب أن تلتصق بأسفل المستنبت لكى تنمو : بينما الأخيرة ، هى التى تستطيع أن تنطلق حرة فى المحلول ٠ أحيانا تلتصق الخلايا الخطافية المستقلة على أشياء بأية طريقة ، لكنها ليست فى حاجة الى هذا الأسلوب من أجل أن تبقى ٠

ويستخدم مستنبت الخلايا الثديية على نطاق واســـع فى مجال التقنية الحيوية ٠ ويصنع المستنبت الأحادى للأجسام المضادة فى مستنبت الخلية (انظر انتاج الجسم المضاد احادى الاستنبات رقم : ١٨٢) ٠ ويتم انتاج سلسلة من منتجات العقاقير الحيوية الدوائيـــة ، عن طريق الخلايا الثديية المهندسة وراثيا ، حيث ان هذه ، تقوم بتخليق الأشكال السكرية الصحيحة من البروتينات ٠

وتختلف مستنبتات الأنسجة عن مستنبت الخلية ، فى ان الأنسجة المعزولة من الحيوانات ، تكون قاتلة ، مثل الخلايا المعزولة مباشرة من الحيوانات ٠ وعلى العكس ، فان سلسلة الخلايا تعتبر غير قاتلة على أساس أنها تنمو وتنقسم بطريقة غير محددة (انظر التخليد ص : ٢٣٠) ٠

الســميات (التوكسينات) TOXINS

تصنع الكائنات الحية بعضا من أهم المركبات الخطـيرة ، والمعروفة بعدم اشعاعيتها ، مثل الريسين (بروتين أبيض سام) ـ الخروع السمى وسبب السعال الديكى ٠ ان جزيئا واحدا من بروتين التسمم الناشىء عن أكل السم الفاسد أو اللحوم الفاسدة ، يجلب الى داخل الخلية بليون مرة قدر السم نفسه ، والذى يقتل الخلية ٠ مثل هذه السموم القوية لها استعمالات مهمة ، ويستطيع علماء التقنية الحيوية ، صنع سموم آمنة نسبيا ٠

ويمكن استخدام السموم على حالتها كوسائل للعلاج · ويطور السم كطريقة لايقاف التشنج العضلى غير المرغوب فيه ·

ومن الواضح ان السم لا يمكن تعاطيه عن طريق الحقن ، كما هو الحال مع بقية العقاقير ـ انه قد يقتل المريض ، وبالرغم من انه اذا حقنت جرعة صغيرة من السم الى داخل العضلة ، فان السم يستطيع ان يشل العضـــلة ·

ان كمية البروتين المستخدمة تكون من الصغر ، لدرجة ان الجهاز المناعى لا يشعر بها ، وعلى ذلك فان الجسم لا يصنع الأجسام المضادة ، التى تستطيع أن تعـادل الجرعات التالية · وقد أنتجت شركتا اليرجان وبروتون الدوليتان ، نسخة من هذا السم بطريقة تجارية لاستخدامه كعقـــار ·

ويمكن اضافة السميات الى أشياء أخرى لكى تعطيها اللسعة القاتلة · ويحتمل أن تكون المترافقات المناعية هى أفضل مثال على ذلك (انظـــر الترافق المنيع) ص : ٢٣٢ ·

ان صنع مثل هذه السميات يعتبر صعبا ، وحتى مع كل طرق الميكروبات الحيوية المتنوعة المتاحة · وقد حاول الناس نسخ الجينات من أجل هذه البروتينات السمية داخل البكتيريا ، لحثها على تعديلها بطريقة فعالة (كما هى موجودة بالفعل بكميات صغيرة) · مثـــل هؤلاء العلماء حاولـــوا اثبات وجودهم ، عندما كانوا يتحـــدثون عن طموحاتهم فى المؤتمرات ·

النقل بالاصابة ، النقل الانبوبى النقل بالتحول

TRANSFECTION, TRANSDUCTION, TRANSFORMATION

يقصد بجميع هذه المصطلحات ، عملية ادخال (د ن أ) الى الخلايا ، والخلايا الحيوانية والبكتيرية عادة · ان المعنى يعتبر مختلفا حيث يعتمد على نوع الخلايا التى تمت دراستها ·

* النقل بالاصـــابة : ويعنى بالتحديد نقل قطعة من (د ن أ) الى خلية كجزء من جزىء فيروسى · وبالنسبة للخلايا النباتية والثدييات ، تستخدم بصفة عامة ليقصد بها أى طريقة تقريبا لادخال ال (د ن أ) الى خلية ·

* النقل الأنبوبى : لم يستخدم هذا الأسلوب كثيرا ، وهو يعنى نقل قطعة من (د ن أ) من كائن عضوى الى آخر عبر عمليات تبادل (د ن أ) المحايدة • وتحدث هذه العملية غالبا فى البكتيريا فقط ، وهى طريقة لهندسة قطعة كبيرة من ال (د ن أ) وراثيا مثل بلازميد البكتيريا الزراعية المتورم (بلازميد TI) •

* الانتقال : ويعنى هذا بالنسبة للبكتيريا ادخال البكتير ليرفع ال (د ن أ) الذى اضافه رجل المختبر الى وسطه • والبكتيريا التى تكون قادرة على ذلك تسمى البكتيريا القادرة ، ولما ظهرت عملية التحول وتم اثباتها ، كانت الأدلة الرئيسية فى ان د ن أ هو المادة الوراثية • وبالنسبة للنباتات ، فقد استخدم الانتقال ، ليضمن التكامل الثابت ل (د ن أ) غريب داخل المادة الوراثية النباتية • ويتم هذا غالبا عبر الانتقال ذى الأساس الورمى بالنسبة للخلايا الثديية ، فان الانتقال يعنى تحويل الخلية من خلية نموها محدود بالخلايا المجاورة الى خلية يكون نموها محددا فقط بالوسط المتاح لها • والانتقال هو خطوة فى تطوير الخلايا السرطانية ، وهو أيضا خطوة عصيبة فى توليد سلسلة الخلية المجمدة • وبسبب هذين المعنيين للانتقال ، اللذين يتطوران بجوار بعضهما ، فان مهندسى الوراثة الذين يستغلون الخلايا الثديية ، يقولون غالبا ، بأنهم نقلوا الاصابة الى الخلايا مع ال (د ن أ)، فضلا عن تحويلها ، حتى لو كان ما يفعلونه مجرد اضافة (د ن أ) الى الخلايا •

وتوجد عدة طرق شائعة تستخدم لوضع ال (د ن أ) العارى — أى ال د ن أ الذى لم يغلف فى داخل جزىء فيروس ، ليبوسوم ، أو بعض النظم الحاملة الأخرى الى الخلايا •

* الخلايا البكتيرية : الخلايا البكتيرية التى تعتبر بكتيريا قادرة (فى سيكولوجية مناسبة ، التى يتم الحصول عليها بنموها بالطريقة الصحيحة وتعليقها فى المخزن المناسب) سوف تقوم برفع د ن أ بطريقة عفوية من المحلول حولها • والعامل المشترك المستخدم ، يكون عادة الحاجة الى أملاح المغنيسيوم فى وسطها •

* وتستطيع البروتوبلاستات البكتيرية أيضا ان تنتقل عن طريق ادماجها سويا فى وجود ال (د ن أ) • ويمكن ان يتم ذلك باستخدام البوليثيلين (PSG) • وتتصل اغشيه الخلايا فى وجود PEG مكونة كتل الخلايا المتعددة ، وبعض المحاليل الخارجية ، التى تحتوى على د ن أ يتم اصطيادها داخل الخلية أثناء العملية •

※ ويمكن نقل الخلايا الثديية بواسطة النقل بالاصابة ، بواسطة اضافة د ن أ اليها مثل ترسيب فوسفات الكالسيوم ·

انظر أيضا الحقن الحيوى BIOLISTICS ص : ٦٤ ·

الدمج الكهربى ص : ١٥٥ ·

الفيروس الارتجاعى ص : ٣٤٥ ·

العابر الجينى TRANSGENIC

الكائن العضوى العابر الجين ، هو ذلك الكائن الذى تغير ليحتوى على جين من كائن عضوى آخر ، يكون عادة من أنواع أخرى · فى حين ان هذا قد يفترض ان الكائن العضوى المهنس وراثيا قد يسمى (العابر الجينى) ، ان هذا الاصطلاح يطبق عادة بالنسبة للحيوانات · وأما بالنسبة للبكتيريا أو الخمائر ، فانه يطلق عليها دائما (مهندسة وراثيا) ، فى حين أنه بالنسبة للنباتات ، فان لها فرصة متساوية فى الاستخدام ·

ان خلق النباتات العابرة للجين هو علم حديث نسبيا (انظر الهندسة الوراثية للنبات رقم : ٢١١) ·

ويعتبر خلق الحيوانات العابرة للجين ، موضوعا معقدا نسبيا · الخلايا الجرثومية (أى البويضة والحيوان المنوى ، أو الزيجوت المخصب حديثا) يجب أن تتغير ــ وتغير بعض الخلايا فى الشخص (الخلايا الجسدية) ليس مفيدا على الاطلاق (بالرغم من أنه قد يكون مفيدا لأسباب أخرى) · وهكذا بخلاف مهندسى الوراثة النباتية الذين يستطيعون اعادة توليد أى نبات جديد من أية خلية فى النبات تقريبا ، فان مهندسى الوراثة الحيوانية ، يجب أن يطوروا طرقا لادخال ال (د ن أ) ، الى الخلايا الجرثومية · وتوجد عدة طرق للقيام بهذا :

★★★ الحقن الدقيق : وهذه هى الطريقة الأولى الناجحة ، والتى تحقن بسهولة ال (د ن أ) داخل نواة البويضة (القطر حوالى١/ ١٠٠ من المليمتر) بواسطة ابرة رفيعة جدا · ويتطلب الحقن الدقيق مهارة فائقة · وهذه هى الطريقة الوحيدة التى تستخدم مع الأبقار والأغنام والماعز والخنازير · ...

★★★ العدوى المنقولة (transfection) : وهذه هي المعالجة الكيميائية للبويضة مع ال (د ن أ) • وفي حين أن هذه الطريقة تعمل جيـــدا مع الخلايا الجســـدية ، الا أنهـــا تعتبر طريقة مراوغة بالنسبة للبويضات • وقد ادعت مجموعة ايطالية أنها اكتشفت طريقة سهلة لجعل الحيوان المنوى يمتص ال (د ن أ) من سائل ـ بالرغم من أنه لم يستطع أى شخص آخر أنه يعيد تجاربهم •

★★★ الهجرة الكهربيـــة (electroportation) : وهـــذه الطريقة ليست ناجحة تمـــاما مع الخلايا الحيوانية ، وليست ناجحة على الاطـــلاق مع البويضات •

★★★ استخدام خلايا الأورام السرطانية الجنينية (EC cells) لخلق الكميرة •

★★★ المتجـــهات الارتجـــاعية الفيروســـية : بعض الفيروسات وخصوصا الفيروسات الارتجاعية ، تستطيع أن تحمل (د ن أ) الى خلية ووصله الى د ن أ الخلية • وهناك الكثير من النفع فى استخدام هذه الامكانية لكى تهندس وراثيا كل أنواع الخلايا الحيوانية •

الترنسوميك (transomics) : وهذه تقنيـــة حقنية ، لكن بدلا من حقن د ن أ ، فان ممارسى هذا الحقن يقومـــون بفحص قطـــاعات مـــن الكروموسوم تحت الميكروسكوب ثم حقنها • وبما أن الكروموسومات يبلغ طولها ١/١٠٠٠ مم (وأكثر رفعا) ، فان هذه العملية تتطلب مهارة فائقة •

والجينات الغريبة التى تدخل الى الجينات العـــابرة ، تسمى عادة خارجية النمو (فى الحيوانـــات) ــ exogenous ، أو جينـــات خارجيـــة (ectopic) بالنسبة للنبات •

انظر أيضا الكميرة ص : ١٠٧ ؛

العلاج الجينى ص : ١٨٨ •

الحيوانات العابرة للجين رقم : ٣٨٩ •

الحيوانات العابرة للجين : التطبيق

TRANSGENIC ANIMALS : APPLICATIONS

هناك ثلاثة مجالات استخدمت فيها تقنيــة الحيوان العابر للجين ، في تخليق منتجات تقنية حيوية ، في مقابل النتائج البحثية ٠

الأول : تخليق النماذج الحيوانية للأمراض : ويحتمل أن يكون هذا التطبيق من أنجح التطبيقات حتى اليوم (انظر نماذج الأمراض العابرة للجين رقم : ٢٧١) ٠

الثانى : وهو استخدام الحيوانات كنظم تعديل لتصنيع البروتين ، خصوصا فى انتاج العقاقير الحيوية ٠ والهدف من ذلك هو هندسة الحيوانات وراثيا ، بحيث انها تحتوى على الجين من أجل وصله عقاقيريا على منشط وبيبتيد واحــد الذى يجعلهـا تعدل البروتين فى الغــدة الثديية ــ ثم يصنع بعد ذلك البروتين المهندس فى اللبن ٠ وقد تم دراسة المستويات البروتيينية حتى (1- A_n بـ GL 3) وقد كان للخنازير والأبقار والأغنام والماعز والأرانب المتحمسون لها من أجل هذه التقنية ٠ ان مميزات هذه الطريقة عن نظم انتاج التخمير هى أنه : يمكن تجنب الحاجة الى مستنبت معقم ، وتجنب الحاجة الى خلطـات مغـذية معقـدة ، ويمكن الحصول على البروتين بطريقة حرة تسببيا عن البروتينات الأخرى ، ومواد خلية جدارية حرة تماما أو السميات الداخلية الفعالة ٠ وقد سميت هذه التقنية (Pharming) بالرغم من انها تسمية الصحفيين ٠

وقد صنّع العديد من مجموعات الباحثين الحيوانات العابرة الجينية التى تنتج الألبان التى تحتــوى على عــدة جرامات لكل لتر من مضــاد التربسين ــ ألفا ــ ١ ، ذلك البروتين الفعال لعلاج انتفاخ الرئة ٠ وقد استخدمت شركة البروتينات العقاقيرية المحدودة الأغنام ، واستخدمت جينزيم وجامعة تافتس الماعز فى صنع هذا البروتين ٠ والفكرة الأصلية فى استخدام الأبقار (المنتجة التقليدية للألبان) ، قد فقدت أفضليتها بسبب دورة تربيتها الطويلة ، وعدد النسل القليل ، الذى يجعل من التربية أمرا مكلفا ومضيعا للوقت ٠

ومجال التطبيق الثالث هو فى تحسين حيوانات المزرعة ٠ ان حوالى ٦٠ ٪ من انتاج الخنزير يتم انفاقها على الغذاء ، وعلى ذلك ، اذا تم هندسة خنزير وراثيا لتحويل هذا الغذاء الى لحوم أكثر فاعلية ، فان ذلك قد يمثل توفيرا كبيرا للمزارع ٠ ومن حيث المبدأ ، فان تعديل جين هرمون النمو العابر للجين فى الخنزير ، يجب أن يقوم بهذا : بالرغم من أن التجارب

التى تمت حتى اليوم ، أثبت أن التـأثيرات الجـانبية لهندسة جين نمو الهرمون داخل الخنـازير أو الماشية قد فاقت وزن الفوائد الفعليـة . بالاضافة الى الجدل الذى نشأ بخصوص استعمال ال(BST) المحقون ، قد اقترحت أنه حتى لو كانت الهندسة الوراثية ناجحة ، فان الجدل سيكون أساسه الخلفية التنظيمية والاجتماعية .

والأفكار الأخرى التى أجريت لهندسة حيوانات المزرعة قد اشتملت على تحسين نوعية الصوف ، ونوعية الألبان بادخال المزيد من بروتينات الألبان الى أبقار اللبن .

انظر أيضا الصوف ص : ٤٠٨ .

معامل السماحية ص : ٤١٥ .

نماذج المرض العابر للجين TRANSGENIC DISEASE MODELS

أحد تطبيقات الحيوانات العابرة للجين ، هو عمل نموذج للأمراض البشرية . وعندما يكون المرضى مصابين بمرض نادر ، وعندما يكون من المستحيل اكتشافهم قبل أن يستفحل المرض ، وعلى ذلك فان المراحل الأولى لا يمكن دراستها ، أو عندما لا يكون أخلاقيا أو عمليا دراسة هذا المـرض على البشر ، فان الحصـول على نموذج حيوانى للمرض يعتبر ضروريا . بالرغم من أن مجمـوعة قليـلة من الأمراض البشرية لا يمكن محاكاتها بدقة عن طريق النماذج الحيوانية .

وحاولت تقنيات الجين العابر السعى الى خلق حيوانات ، خصوصا الفئران ، التى تصاب بالمرض الذى يكون بطريقة معينة ، مشخصا للمرض البشرى . وهذه الحيوانات يمكن استخدامها من أجل فصل بعض الطرق العلاجية المهمة أو الأدوية .

ومن بين النماذج المستخدمة ما هو آت :

الفئران المجنسة من أجل بحث أمراض الايدز . الفئران العـابرة للجين الحقيقى مع الجين البشرى CD4 ، يمكن أن تصاب بفيروس الايدز . ونموذج آخر ــ الفأر ــ HU-SCID ليس له جهاز مناعى وظيفى من نفسه . لكن له خلايا بشرية مناعية ، يتم ادخالها اليه لعمل جهاز مناعى الذى يؤثر

على الايدز • (ومن المحتمل أن يسمى هذا بالحيوان الكميرى ، لأنه خليط من الخلايا أو الأنسجة من عدة حيوانات) • و SCID للفئران يمكن عملها بطرق عديدة ، والتى تصرع أجهزتها المناعية ، وتشتمل على تعريض أجسامها الضخمة كلها للاشعاع ، وهندستها وراثيا لكى تشتمل على الجين السمى الذى يعدل فى مستويات عالية فى خلاياها اللمفية •

نماذج البول السكرى (والعديد من الأمراض الأخرى والتى تكون هناك خلايا معينة غائبة ، أو لا تعمل بطريقة صحيحة) • ويوصل الجين السمى بتسلسل منشط ، الذى يعدل فقط هذا الجين السمى فى نسيج واحد معين ، يتم وضعه فى الحيوانات •

وفى حالة البول السكرى ، فان السمى يتم تعديله فى خلايا بيتا الموجودة فى البنكرياس • ويقوم السم بعد ذلك بقتل هذه الخلايا ، تاركا باقى الخلايا الحيوانية بحالة سليمة • وتسمى هذه التركيبات الجينية بالجينات السمية •

نماذج السرطان : وتحتوى نماذج السرطان عادة على أورام سرطانية مولجة داخلها ، بحيث انها تعمل على تطوير سرطان معين ، بمعدل عال بطريقة غير سوية •

نماذج المناعة الوظيفية ، ان الدلالة الشكلية للنظام المناعى الصحى هى قدرته على تمييز المكونات العادية للجسم من المواد المعادية الفعالة الأخرى •

وتنشأ سلسلة كبيرة من الأمراض من فشل هذه الآلية • وتستخدم الجينات العابرة فى اكتشاف كيفية تعلم الجهاز المناعى القدرة على تمييز الذاتى من اللاذاتى ، كل منهما عن طريق ادخال جينات بروتينية أجنبية داخل الفئران عن طريق خلق الجينات السمية التى تعوق عمل بعض مجموعات من الخلايا اللمفية • وكانت لهذه الدراسات تضمينات للعديد من الأمراض • مثل البول السكرى (الذى له مركب مناعى آلى) ، التهاب المفاصل ، والحساسية ، تصلب الأنسجة المضاعف ، وهناك مدخل آخر يأتى فى استخدام المثلى المعاد تركيبه فى تمزيق جين فى الحيوان ، وبذلك يتم عمل نموذج مباشر للمرض البشرى مثل التركيبات العظامية الناقصة التى عمل لها نموذج بهذا الاسلوب •

انظر أيضا التمشيج المثلى ص : ٢١٦ •

الجينات الورمية ص : ٢٨٦ •

الدماغيات الشديدة القابلة للنقل
TRANSMISSIBLE ENCEPHALOPATHIES

هذا هو مصطلح عام للأمراض الدماغية البقرية ذات الشكل الاسفنجى (وتسمى أيضا أمراض البقر المجنونة) ـ Scarpie ، ومجموعة أمراض ـ Krutzfelt-Kuru, Jacob ، دماغيات المنك القابلة للنقل • انها مجموعة أمراض بطيئة منحلة من المخ • لم يتم التعرف على سبب حدوثها ، ورغما عن ذلك ، فانه من المحتمل أن هناك بروتينا يسمى ب (Prion) هو المسئول عن هذه الأمراض • ان العامل المسبب لذلك من الصعب القضاء عليه : غليانه ، هضمه فى حمض ، أو تركه فى الشمس لمدة أسبوع ، يبدو أن تأثره يكون قليلا •

وبدأت الدماغيات تثير اهتماما لدى صناعة التقنية الحيوية ، بسبب امكانية أن العامل الذى يسبب المرض ، أيا كان ، سوف يدخل ضمن منتجات التقنية الحيوية المنتجة من المستنبتات الخلوية • وتستخدم العديد من نظم مزرعة الخلية ، مصل العجل الجنينى ، كجزء من الوسط الذى تنمو فيه الخلايا • ان الخوف قد ينشأ من أن يتمكن عامل الـ (Scrapie/Bse) ، من دخول الخلايا ، ومن هناك الى منتجات التقنية الحيوية •

وقد رفض مجلس الصحة الهولندى الموافقة على نمو هرمون ARES-SERONO على هذا الأساس فى عام ١٩٩٠ •

المتنقل
TRANSPOSON

المتنقل هو عنصر جينى ، الذى يستطيع الانتقال بين المادة الوراثية • معظم الجينات تظل فى مكانها كما هى بالنسبة للجينات الأخرى ، الا إذا أدته عملية التغير الاحيائى الى اعادة ترتيب المادة الوراثية ، فى مكانها : وتقوم المتنقلات بكسر هذه القاعدة • فهى قادرة على نسخ أنفسها فى أى مكان داخل المادة الوراثية ، أو حتى فى مواد وراثية أخرى ، اذا كانت متواجدة فى نفس الخلية • وعلى ذلك وعلى سبيل المثال فان المتنقل قد ينسخ نفسه خارج المادة الوراثية البكتيرية ، والى داخل المادة الوراثية

للبكتيريا الآكلة ، عندما تصيب البكتيريا الآكلة البكتير · وبعض المتنقلات توصل نفسها خارج مواقعها الأصلية لكى تقوم بهذا ، لكن معظمها ينسخ نفسه بسهولة ، وبذلك تكون نهاية نتيجة عملية النسخ ، هما نسختين من المتنقل ، حيث توجد واحدة من قبل ·

ان عملية انتقال المتنقل تسمى التحول · وقد استغلت فى عديد من الطرق بواسطة علماء الوراثة والمهندسين الوراثيين ، لتحريك الجينات داخل البكتيريا ، وبدرجة أقل فى النباتات · والعديد من المتنقلات تحمل جينات مفيدة ، بالاضافة الى كونها د ن أ أنانيا الذى يتناسل حول المادة الوراثية ·

معظم الأجسام المضادة المقاومة ، يتم حملها على المتنقلات فى بعض البكتيريا ، مثلما تحمل الجينات ، لأشياء مثل مقاومة المعدن الثقيل ·

ان الطريقة التى تتحرك بها العديد من المتنقلات ، تذكرنا بالطريقة التى تتناسل بهـــا الفيروســات الارتجاعية ، فالمتنقل ينسخ نفسه على (ر ن أ) الذى بعد ذلك ينسخ على المادة الوراثية ، مثل ال (د ن أ) · وبسبب هذا التشابه ، فان مثل هذه المتنقلات والفيروسات الارتجاعية ، يتم جمعها مع بعضها أحيانا وتسمى المتنقلات الارتجاعية ·

برنامج بروتوكول العــلاج
TREATMENT PROTOCOL PROGRAM

وهذه هى الخطوة التمهيدية التى اتخذتها لجنة (FDA) للســماح للمرضى المصـــابين بأمراض ، فى مرحلتهـــا الأخيرة لكى يتعـــاطوا الأدوية التجريبية ، قبل أن تتخطى كل العوائق التى تتبعها للوصول إلى الموافقة التنظيمية النهائية · وهذا التصـــور قد اتخذ بناء على رغبـــة الجمهور وخاصة مرضى الايدز ، الذين اعترضـــوا على المعدل البطىء الذى يتخـــذ فى الاجراءات ، لدرجة أن البعض يلقى حتفه من جراء المرض قبل أن يجد الدواء الشافى من المرض فى الأسواق ·

انظر أيضا مسار تطوير العقار ص : ١٥١ ·

السلطات التنظيمية (الولايات المتحدة) ص : ٣٤٢ ·

معظم المقدمات فى المراجع ، ستخبرك بأن ال ر ن أ هو خيط مفرد و د ن أ هو خيط مزدوج • أى أن د ن أ يتكون من جديلة مزدوجة من الخيط الملفوف حول بعضه • بالرغم من أنه معروف أن ال ر ن أ يمكن أن يـكون ذا ثلاثة خيوط ، وفى الآونة الأخيرة تم التعـرف على ال د ن أ الثلاثى أيضا • وهذا النوع الأخير له استخدامات عديدة فعالة •

ان الخيط الثالث من ال د ن أ الثلاثى يرتبط بالاثنين الآخرين ، عن طريق قاعدة زوجية معينة ، وعلى ذلك يمكن استخدامه ككاشف ، الذى يتعرف على تسلسل د ن أ معين• اذا ارتبط بالجزىء الذى يقطع ال د ن أ، فان الخيط الثالث ، يمكن ملاحظته على أنه يعمل كنواة انزيمية ذات تسلسل معين ، أى أنه الكاشف الذى سوف يقطع ال د ن أ (بالضبط بالقرب منه) عند موقع معين تماما • وقد تم صنع العديد من انزيمات النوية الاصطناعية من هذا النوع •

وتشمل الاستخدامات البديلة ، اسـتخدامه فى ايقاف النشاط الجينى ، بطريقة مماثلة تماما لما يفعله ال ر ن أ المضاد للاحساس ، وذلك بالارتباط بالجين وبذلك يوقف نسخها • و (APTAMERS) هى جزيئيات من ال د ن أ مختارة لقدرتها على الارتباط بالجينات بطريقة فعالة لايقاف نشاطها •

ومجال ثالث من الفائدة المحتملة ، هو استخدامه كمجس د ن أ فى اختبار المرض ـ واستخدام الخيط الثالث من د ن أ لتكوين حلزون ثلاثى ، يعنى انك لا تحتاج الى الاثنين الآخرين قبل اجراء تهجين •

ويوجـــد عدد من التركيبات المعقدة وثيقة الصلة ، تم صنعه من د ن أ ، لأغراض عديدة • وقد انتجت شيرون بوليمرات متفرعة من د ن أ كوسيلة للمساعدة على زيادة حساسية اختبارات التهجين •

وقد استخدم ناردين سيمان ، قليلات التنوى ، فى صنع تركيبات أشبه ـ بالقفص ، وبذلك أثار الرغبة فى فتح مجال لاستخدام ال د ن أ كمادة حيوية •

انظر أيضا الاستنساخ الداروينى ص : ١٣٣ •

TUMOUR MARKER معلم الورم الخبيث

معلم الورم الخبيث ، هو أى جزىء يبين وجود السرطان • وعادة فانه ينتج عن طريق أنواع قليلة من السرطان ، بالاضافة الى اظهار وجود السرطان فانه أيضا يخبر عن نوع السرطان ، وبالتالى يحدد نوع العلاج المناسب •

ومعلمات الورم الخبيث تعتبر ذات أهمية كبيرة للطب الحيـوى ، بسبب أهمية السرطان كسبب للوفاة فى العالم الغربى • ويمكن استخدام معلم الورم الخبيث ، فى التشخيص ، أو بطريقة فعالة كأهداف لأدوية العقاقير الحيوية مثل (السميات المناعية) •

وتقع معلمات الورم فى فئتين :

النوع الأول هو منتجات الجينات الورمية ، ومن ثم فان وجـودها يمثل جزءا من السبب ، لماذا تكون الخلية ، خلية سرطانية ليبدأ بالتعامل معها •

والفئة الثانية تعتبر فئة عرضية ولكنها توجد دائما مصاحبة بنوع مخصوص من السرطان ، مثل هذه البروتينات تصـنع عادة داخل أعداد قليلة من خلايا الجسم السليم ، لكن الخلايا السرطانية تستطيع أن تجعلها بكميـات كبـيرة ، أو فى أماكن مناسبة • ومن بين الأنـواع التى تمت دراستها الأنواع التالية :

★★ بيتا ــ ٢ ميكروجلوبين •

★★ الموروث المضـــاد للسرطان الجينى (CEA) : وهو بروتين موجود فى كثير من الخلايا السرطانية وفى الأجنة الطبيعية •

★★ انزيم الخمر العصبى (NSE) وهو انزيم يوجد عادة فقط فى الخلايا العصبية •

★★ بروتين ألفا الجنينى (AFB) ، وهو بروتين ، يصنع بصفة طبيعية فقط من تطوير الجين •

★★ الغـدة التناسلية المشيمية (HCG) بروتين يصنع فقط عن طريق المشيمية •

★★ الغشاء الموروث المضاد الظاهر (EMA) •

★★ CA 125, CA 19-9 (بروتينان من الخلية السطحية ، يوجدان في العديد من المسرطنات لبقع الاناث التناسلية : ولا أحد يعرف ما هو الدور الذى يقومان به فى الحالة العادية) •

نسيج الموروث المضاد المتعدد البيبتيدات (TPA) لا شئ يمكن عمله مع منشط النسيج الجينى البلازمى ، سوى أنه دواء للقلب •

★★ حمض البروستاتا الفوسفو انزيمى (PAP) انزيم يعتبر معلما لسرطان البروستاتا •

بالاضافة الى ذلك فانه توجد سلسلة من الموروثات المضادة (أى البروتينات التى ترتبط بها الأجسام المضادة) ، والتى قد تم تحديدها بواسطة الأجسام المضادة أحادية التسخ لكونها مصاحبة لأنواع معينة من السرطان ، لكن وظيفتها العادية تعتبر مبهمة • وعدد منها تكون بروتينات سكرية أو كربوهيدرات : وتضيف الخلايا السرطانية وحدات من السكر بترتيب مختلف اختلافا طفيفا عن الخلايا العادية ، وعلى ذلك تخلق أشكالا سكرية مختلفة من هذه البروتينات : أنها تلك الاختلافات بين الأشكال السكرية التى قد اكتشفت كمعلمات عن طريق الجسم المضاد •

انظر أيضا التسكر ص : ٢٠٢ •

الجينات الورمية ص : ٢٨٦ •

V

فيروس جــدرى البقر VACCINIA VIRUS

فيروسات جدرى البقر ، هى فيروسات د ن أ ، من نفس العائلة مثل جدرى البقر ومرض الجدرى • وبما أنها فيروسات يمكن التعامل معها بأمان ، لذا فقد استخدمت فى العديد من تطبيقات التقنية الحيوية •

وقد استخدمت جدريات البقر النوعية ، كقواعد لنظام التعــديل المتجه (انظر نظم التعديل ص : ١٧١) • ويستطيع الفيروس أن يصيب عددا كبيرا من الخلايا ، وعددا وافرا من ال د ن أ ، ويمكن التخلص من قطعة منه تماما باستخدام الطرق الجينية المناسبة •وعلى ذلك فان كمية كبيرة تماما من الجينات الغريبة يمكن وصلها به ، ثم يستعمل الفيروس المعالج فى اصابة عدد كبير من الخلايا ، ويسمح بذلك لعلماء التقنية الحيوية من اختيار الخلية الأكثر ملاءمة لهذه العملية • وقد استخدمت متجهات جدرى البقر الفيروسى ، بطريقة موسعة تماما فى الأبحاث ، حيث يمكن استخدامها لتعــديل البروتينات فى خلايا الثدييات • وحيث انهــا تحتوى على عدد كبير من ال د ن أ ، فانها يمكن أن تستخدم لانتاج أكثر من بروتين فى المرة الواحدة داخل الخلية ، والذى يكون مفيدا للبروتينــات بأكثر من سلسلة من عديد الببتيد (بروتينات الوحدة الثانوية المتعددة) • وقد استخدم أيضا جدرى البقر كقواعد للقاحات الفيروس الحى (انظر اللقاحات الفيروسية (ص : ٤٠٢) • ويعتبر مناسبا لذلك لأنه لا يسبب بنفسه مرضا خطيرا ، وحيث انه يستطيع اصابة عدد كبير من الأنواع ، فانه قد يستخدم لانتاج سلسلة كبيرة من اللقاحات الحيوانية ، والتى هى الهدف الأول من هذا النوع من التقنية • وقد منحت موافقة مؤقتة للتجارب الحقلية على لقاح جدرى البقر الفيروسى فى الولايات المتحدة الأمريكية عام ١٩٩٠ •

وعادة يتم ادخال الجينات الغريبة داخل جدرى البقر الفيروسى عن طريق المعالجة ، فضـــلا عن عزل الـ د ن أ لجدرى البقر ، واستغلاله فى الأنابيب • وذلك لأن جـــدرى البقر الفيروسى آكبر جـدا من أن يستغل بالطرق التقليدية •

وفيروسات جدرى البقر وجدرى (racoon) ، والتى تشارك فى بعض الخصائص المفيدة لجدرى البقر الفيروسى ، يجرى حاليا النظر اليها كنظم اتجـاه بديلة •

اللقـــاحات VACCINES

اللقاحات هى تلك المستحضرات التى عندما تعطى للمريض ، فانها تحدث عنده استجابة مناعية ، والتى نتيجة لذلك تحمى المريض من العدوى بالعامل المسبب للمرض • ويتكون اللقاح عادة من الكائن العضوى الذى يسبب المرض (وهو اما أن يكون موهنا بطريق مناسبة أو ميتا) ، أو بعض أجـــزاء منه • ان توهـــين فيروس (attentuation) أو بكتير ، هو جعله ينمو بحيث لا يفقد قدرته على النمو فى المستنبت (culture) ، لكنه يفقد بعض أو كل قدرته على احداث المرض فى الحيوانات • وفى العادة تفقد البكتيريا والى حد ما الفيروس قدرتها ببطء على عمل مستعمرة فى الكائنات الحية ، ومن ثم فانها تسبب المرض (عندما تستنبت خارج الجسم) • وتوجد هناك سلسلة من الطرق البيوتقنية لانتاج اللقاحات :

★ اللقاحات الفيروسية : وهى اللقاحات التى تتكون من فيروسات متحولة وراثيا •

★ لقاحات العقاقير الحيوية : وهى عبارة عن بروتينات أو قطاعات من البروتينات ، والتى تكون مشـــابهة تمـــاما للبروتينـــات الموجودة فى جدار الفيروس أو البكتيريا ، يمكن صنعها بواسطة طرق الـ د ن أ المعالج كلقاحات • وهذا هو الطريق البيوتقنى القيـــاسى ، ومن مميزاته ، أنه لا توجد فرصة أن يكون اللقاح الناتج محتويا على أية أجزاء من الفيروس الحى • واللقاحات البيبتيدية ، غالبا ما يتم ادماجها بواسطة الهندســة الوراثية ، الى حامل بروتينى كبير لتحسين مناعتها الجينية (أى كيفية جعلها الجسم مكتسبا المناعة) ، أو ثباتها •

★ بيبتيدات الموروث المضاد المركبة (MAPs) ، والتى قام بتطويرها (J. J. Tam) وهذه هى اللقاحات البيبتيدية ، والتى تعتبر مخيطة مع

بعضها كيميائيا (وعادة على « عمود فقرى » من بوليليسين) · وهذا يعنى أن العديد من اللقاحات يمكن اطلاقها فى جرعة واحدة ·

★ لقاحات البروتين المتعددة : وهذه فكرة مشابهة لفكرة (MAPs) لكن فى هذه الحالة يتم صنع بروتين واحد ، عن طريق الهندسة الوراثية ، التى تكون فيها الببتيدات المختلفة جزءا من سلسلة مستمرة من متعدد البروتين ·

انظر أيضا (اللقاحات الفيروسية ص : ٤٠٢) ·

القـــوة الموجهـــة VECTOR

القوة الموجهة المستخدمة فى مجال التقنية الحيوية ، هى عادة قطعة من ال د ن أ ، والتى تسـمح لقطعـة أخرى من ال د ن أ بأن تسـتنبت باستخدام تقنيات ال د ن أ المعالج ·

وال د ن أ لا يتناسخ كلية بنفسه : فانه يحتاج الى بطـارية من الانزيمات لكى يتناسل داخل الخلية · وتنسق الانزيمات ، ال د ن أ مع نمو الخلية ، فقط عن طريق تخليق جزىء ال د ن أ فى وقت معين من دورة نمو الخلية ، ولكى تسمح بهذه العملية فان ال د ن أ يجب أن يحتوى على اشارة « ابدأ من هنا » والتى تسمى نقطة الأصل لعملية التناسخ · وعلى ذلك فان أى د ن أ يراد استنباته، يجب أن يحتوى على نقطة أصل (origin). ووحدة ال د ن أ التى توجد بها نقطة أصـل التناسخ (واشارة ايقـاف التناسخ عنـد الطرف الآخر ، اذا كان ذلك مطلوبا) ، تسـمى المنسخ (replicon) · ولما كان معظم قطع ال د ن أ لا تحتوى على نقطة أصل ، فانها يجب أن تعطى واحدة : ويتم ذلك عن طريق وصل القطع جميعا مع نقطة أصل محتوية على قطعة من الـ د ن أ ، ويسمى ذلك بالمتجه (vector) · ويمكن اعتبار المتجهات على أنها منسـخات صغيرة ، والتى نسـتطيع أن نضيف عليها د ن أ أخرى ·

وتلك هى الوظيفـــة الأساسية للمتجهات ، ولكى نجعلها مناسبة للاستنساخ ، فان لها سمة من الخصائص الأخرى :

معظم المتجهات الاستنساخية لها صفات وراثية اختبائية (episomes) أى انها تلك العناصر الجينية التى يمكن أن تتناسخ بطريقة منفصلة عن

كروموسوم الخلية العائل (أى بقية ال د ن أ التى تنتمى اليها) ، وقد تكون الأبيزومات عبارة عن بلازميدات (حلقات صغيرة من د ن أ بلا وظيفة لدرجة أنها تكون مؤذية للخلية) أو فيروسات دائمة (قطعا من ال د ن أ لها امكانية التشفير عن جزيئات الفيروس) — (انظر البلازميد رقم : ٢١٥)٠

والمتجهات « التقليدية » مثل سلاسل (pb R) ومتجهات ٢ — ميكرون التى تستخدم مع الخمائر هى بلازميدات ، والتى تكون سلسلة لمبادا من متجهات تسلسل د ن أ مبنية على البكتيريا الآكلة (البكتير الآكل للفيروس) ٠ والفيروسات الأخرى مثل (T7) يتم استخدامها أيضا ، وقد استخدمت قطع منها فى انشاء مزيد من بهيميات غريبة مثل (cosmids) : وقد استخدمت هذه الكوزميدات فى الاستنساخ الجينى ذى الحجم الكبير ، والتى يمكن جمعها فى حزم من جزيئات لمبادا الفيروسية ، ولكن ذلك لا يحدث الا عندما يتم وضع ٤٠٠٠٠ قاعدة من ال د ن أ الغريبة داخلها ٠ وعلى ذلك فان عملية التحزيم ، تعتبر طريقة ممتازة لضمان الحصول على بلازميد مع مدى كبير من ال د ن أ داخلا فيه ٠ وتحتوى المتجهات على سلسلة من العناصر الجينية لجعل استنباتها يتم بطريقة سهلة ٠ وهذه العناصر يمكن أن تشتمل على الآتى :

★ جينات اختيارية : وهذه الجينات يمكنها أن تشفر عن شيء ما ، الذى يسمح بدوره للخلية بأن تعيش فى ظروف غير طيبة ٠ والنوع الشائع ، هو الجين الخاص بمقاومة مضاد حيوى : ومن خلال استنبات الكائن العضوى المهندس وراثيا ، فى وجود المضاد الحيوى ، سوف يختار هذه الكائنات العضوية التى تحتوى على المتجه (ومن ثم مهما كانت الجينات التى نوصلها بالمتجه) ٠

★ الرابط المتعدد : وهذه قطعة من ال د ن أ تصنع لكى تحتوى على العديد من مواقع الانزيم التقييدية ، بحيث ان المتجه يمكن قطعه عند هذا المحدد لكى يوصل بجينات أخرى ٠

★ نقاط أصلية أخرى للتناسخ : ونقاط الأصل تكون محددة تبعا لنوع الكائن العضوى — والأنواع البكتيرية لا تعمل عادة مع الخمائر ٠ والكائنات العضوية النوعية تعتبر مفيدة لأجزاء عديدة من أى مشروع هندسة وراثية ، وعلى ذلك فان بعض المتجهات تحتوى على بعض نقاط أصل للتناسخ من أجل العديد من الكائنات العضوية ٠ مثل هذه المتجهات يمكن تسميتها بمركبة (shuttle) المتجهات ، لانها تستطيع الانتقال بين الأنواع (وذلك بمساعدة العلماء) ٠

★ نقاط الأصل المتخصصة : والأنواع المختلفة الأخرى من نقاط أصل التناسخ هى :

ـــ بلازميدات عالية الرقم النسخى • والتى توجد فى نسخ عديدة داخل الخلية وليست واحدة أو اثنتين (كالمعتاد) •

ـــ بلازميدات النسخ الهاربة ، حيث انه عند الاشارات القادحة (عادة تكون تغيرا فى درجة الحرارة) ، فان التحكم المعتاد فى كمية بلازميد د ن أ الموجودة فى الخلية ، ينهار ، وتملأ الخلية بالبلازميد •

★ المنشطات ، المعجلات ، البنيبتيدات القائدة • هذه العناصر تساعد فى تعديل الجين الذى يتم استنساخه فى المتجه •

وحيث انه يوجد العديد من المتجهات التى يمكن تجميعها من هذه المركبات ، فان بعض النظم المتجهية ، لا يتم صنعها ، على أنها متجهات كاملة ، وانما على هيئة نظم عليبات (cassette) ، حيث يمكن للجينات الاختيارية المختلفة ، ونقاط الأصل ، الخ • يمكن ادخالها سويا لعمل متجه حسب اختيارك •

انظر أيضا (نظم التعديل ص : ١٧١) •

التكامل الرأسى VERTICAL INTEGRATION

« يجب » ، هو مصطلح الاستشاريين الاداريين ، ويقصد به ، الشركة التى تستطيع أن تقوم بأداء جميع أعمال التنمية ، الانتاج ، والبيع لشىء ما ، فى مجال الصناعات الدوائية ، والشركة المتكاملة رأسيا ، هى تلك الشركة تقوم بأعمال البحث والتصنيع والتسويق ، وبيع العقار •

وتوجد فروق جوهرية بين مستويات التكامل الرأسى ، للولايات المتحدة وشركات التقنية الحيوية الأوروبية • وترى العديد من شركات التقنية الحيوية الأمريكية ، التى ترتبط بالشركات المنتجة للدواء ، عادة نفسها على انها توفر الخدمات للشركات الدوائية الكبيرة « المجموعة الرئيسية » : انها تقوم باكتشاف أو اختراع الدواء ، وتطور طرقا جديدة لتوصيلها ، أو تقوم بتقديم الأبحاث أو كفاءات قابلة للتطوير من أجل صنع الدواء • وعلى النقيض ترى معظم شركات التقنية الحيوية الأوروبية ـ أنه

قدرها فى أن أصبحت شركات دوائية كبيرة ، حيث تقوم بعمل كل شىء بدءا من اكتشاف الدواء وحتى توصيله باب عائلة الطبيب (وهذا هو أحد الأسباب لوجود عدد قليل من الشركات الدوائية الأوروبية عن الشركات الأمريكية) ٠

وفى نواح أخرى من صناعة الرعاية الصحية ، فان شركات التقنية الحيوية ، تنزع نحو البقاء بعيدا عن أن تكون جلاسكو ، أو داو جونز آخر ٠ وخارج مجال الرعاية الصحية ، وفى مجالات مثل النظافة البيئية ، أو الشركات المتخصصة فى الكيماويات ، فان نفس الظروف لا تنطبق ، حيث تعمل شركات التقنية الحيوية ، كشركات مقدمة للخدمات ، سواء للشركات الأخرى أو للأفراد ، فى العديد من الصناعات ٠ وخصوصا تلك الشركة التى توفر المواد الكيميائية لصناعة الدواء ، وهى أيضا لديها النزعة فى أن تكون شركات دوائية متكاملة تماما ــ ومرة أخرى ، فانه توجد رغبة لدى الشركات الأوروبية ، لأن تأخذ بفكرة طول الأجل الكبيرة (أو لديها وهم العظمة ٠ الذى يعتمد على طموحاتك) ، بينما تحمل الشركات الأمريكية المشعل لخدمة شركات الدواء الحالية ٠

اللقاحات الفيروسية VIRAL VACCINES

وتسمى أيضا باللقاحات الحية الفيروسية ، وهذه هى اللقاحات التى تتكون من الفيروسات الحية ، فضلا عن الفيروسات الميتة ، أو الأجزاء المفصولة من الفيروس ٠ ومن الواضح أن الفيروس نفسه لا يتم استخدامه ، لأنه ببساطة ، سوف ينقل المرض الى المريض ، ولذا تستخدم بدلا من ذلك، احدى طريقتى الهندسة الوراثية ، لانتاج فيروس يقوم بعد ذلك باحداث الاستجابة المناعية للفيروس الممرض ، لكنها لا تسبب المرض نفسه ٠

والطريقة الأولى هندسة فيروس المرض وراثيا ، بحيث يكون غير مؤذ ، لكنه لا تزال لديه القدرة فى أن يتناسخ (وان يكن أحيانا عديم الفاعلية) فى خلايا الاستنبات الحيوانى ٠

وتعتبر هذه الطريقة مشابهة لانتاج الفيروس « الموهن » ، أى أنه ذلك الفيروس الذى نمى فى المعمل ، حتى فقد قدرته على احداث المرض ٠ وبالرغم من ذلك ، فان اسلوب الهندسة الوراثية ، يبحث فى مسألة

التأكد من أن الفيروس الذى قد تم توهينه ، لن يكون لديه الفرصة ، فى أن يعود عن طريق التغير الاحيائى الى حالة الفيروس المؤذى ، أو فيروس ممرض ، وذلك اما عن طريق حذف كل الجينات أو باحلال المناطق الدليلية من الجينات ، بمادة جينية أخرى مختلفة تماما ٠

والمسار الثانى ، يأتى فى كلونة (استزراع) الجين ، من كونه بروتينا لفيروس ممرض الى نوع آخر من الفيروس غير المؤذى ، بحيث يكون الناتج مشابها للفيروس الممرض ، لكنه لا يسبب المرض ٠ وقد استخدم فى جدرى البقر والفيروسات الغدية نفس الاسلوب ، وخصوصا عند صنع فيروسات داء الكلب ، وتوزيعها فى طعم اللحم : وقد أجريت تجربة هذا اللقاح فى صيف عام ١٩٩٠ ، فى الولايات المتحدة الأمريكية ٠

W

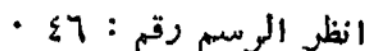
WALKING الجين المتجـــول

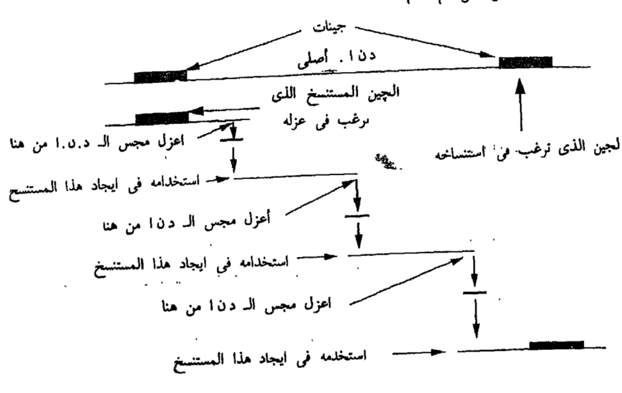
هناك تقنيات عديدة ، تعـرف بالجين المتجول ، أو الكروموســوم المتجول • وتعتبر جميعها طرقا لاستنساخ مناطق كبيرة من الكروموسوم • ويوضح الرسم الفكرة الأساسية • وبدءا من موقع معروف ، فان المكتبة الجينية ، يجرى فحصـها للبحث عن المستنبتات التى تهجن الى مسـابر ال د ن أ ، المأخوذ من أطراف المستنبت الأول • ويتم عزل هذه المستنبتات بعد ذلك ، وتستخدم أطرافها فى فحص المكتبة مرة أخرى •

وهذه المستنبتات ، يتم عزلها ، ويجرى استخدام أطرافها •••• وهكذا • وقد يستمر هذا العمل حسبما يكون مطلوبا ، لتصل من المكان الذى توجد فيه (عادة يكون علاما رابطا ـ وموقع RFLP ، يعرف بأنه يكون قريبا من الجين الذى تريده) الى المكان الذى تريد أن تكون فيه •

وهناك أنواع مختلفة تسمى بالجين القافز ، أو الكروموسوم القافز ، والتى تسمح بحذف بعض الخطوات الوسطى : وتعتمد هذه الأنواع على اعادة ترتيب كروموسومات د ن أ الأصلية أثناء الاستنساخ •

ولكى نجعل الكروموسوم يتجـول سريعـا ، فانه يكون من المفيـد للمســتنبتات بأن تغطى كمية كبيرة من ال د ن أ ، فان كل خطوة سوف تغطى كمية صغيرة فقط من المادة الوراثية • ولهذا فان المتجهات الكوزميدية (التى تحتوى على ٤٠٠٠٠ قاعدة من ال د ن أ الغريب لكل مســتنبت) ومتجهات ياك (التى تستطيع أنه تحمل حتى مليون من القواعد) ، تعتبر مفضلة (انظر القوة الموجهة ص : ٣٩٩ ، معامل السبماحية ص ٤١٥) •





شكل رقم ٤٦ (الجين المتجول)

الأخشـــــاب WOOD

تجذب عملية تصنيع الأخشـــاب ، اهتماما متزايدا من علماء التقنية الحيوية ، وجزئيا لأن الطرق التقليدية المتبعة حاليا ، ينتج عنها قدر كبير من النفايات ، التى تعتبر غير مستحبة بيئيــا ، وفى موضــع آخر ، لأن الأخشاب تعتبر مادة بيولوجيــة ، والتى يكون من المناسب ، تصنيعها بالوسائل البيولوجية · وتعتبر كل عمليات التصنيع الحيوية للأخشاب موجهة تقريبا لصناعة الورق ، والذى يأخذ رقائق الأخشاب ويحولها ، من خلال لباب الأخشاب الى سيليلليوز نظيف أبيض ، من أجل تصنيع الورق ·

والمجالات الخمسة التى يركز عليها علماء التقنية الحيوية هى :

★ ما قبل عملية التصــنيع : وفى هذه العملية تتم ازالة القــار والزاتينجات من الأخشاب · حيث أن الأخشاب الآتية من معظم الأشجار ،

تحتـوى على قدر كبير من المواد المعقدة والزيوت الكيميائية التى تحفظ الأخشاب من هجوم الحشرات والبكتيريا • لذا يجب التخلص من هذه المواد : وهذه العملية يمكن انجازها عن طريق (تخمير) لباب الأخشـاب بواسـطة الكائنات العضـوية الدقيقة ، التى تنمو على القـار ، أو بهضمها بواسطة الليبيزات التى تقوم بتحليل القار الى مواد قابلة للاذابة فى الماء •

★ عجينة الورق (pulping) : وعادة تتحول رقائق الأخشاب الى عجينـة الورق ميكانيكيا أو باسـتخدام المواد الكيميـائية • وجار حاليا اختبـار الطرق الانزيمية • والهدف المطلوب انجازه فى هذه العملية هو تحليل مادة اللجنين والمواد غير السيليلليوزية الأخرى التى تضم أنسجة السيليلليوز مع بعضها • وهناك العديد من الفطريات المعروفة التى تصنع انزيمـات اللجنين ، وهـذه الانزيمـات تسـتطيع أن تتعـاون فى تحليل الأخشاب • وفى الوقت الحالى تستخدم مثل هذه الطرق ، بالارتباط مع الجريش الميكانيكى • والعلاج بالفطر أو بالانزيم يقوم بتنعيم الأخشاب ، ويقلل الطاقة المطلوبة من العاصرات الميكانيكية •

★ تعديل النسيج : وتعتمد طبيعـة الورق الى حد كبير على نوع النسيج الذى تصنع منه • ويمكن تعديل نسيج السيليلليوز عن طريق تهذيب التعرجات السطحية •

★ التبييض الحيوى : ويعتبر لون الورق فى غاية الأهميـــة • ويتلون الورق بسبب العدد الكبير من المركبات التى تتخلل الأنسجة ، والمواد الأولية التى تندرج تحت المسمى « لجنين » • الخشبينات ، التى استخدمت فى تبييض اللباب دون الحاجة الى استخدام الكلور ، وتستخدم اكسيدات الكلور عادة فى صناعة الورق • وتستخدم الزيلانات أيضا : وتقوم هذه الزيلانات بتحليل السكر العدادى ، فضلا عن السيليلليوز ، وبذلك تحرر المواد الملونة المحجوزة فى اللباب • (ومن المهم أن تكون هذه الزيلانات خالية من أية مواد سيلليوزية ملوثة ، حيث ان ذلك قد يؤدى الى تحليل السيليلليوز أيضا) •

★ نقل النفايات : انتاج ورق جديد ، واعادة تشغيل الورق القديم يولد قدرا كبيرا من النفايات المائية • وقد تكون هذه النفايات مشكلة تلوث حقيقية ، ويرتفع المطلب الأكسجينى الحيوى (BOD) من النفايات المائية الى مستويات غير مقبولة • وعلى ذلك يكون العلاج البيولوجى لنفايات لباب الأخشاب ، هو الطريق الى تقليل هذه المشاكل البيئية •

الصـــــوف

أحد أهداف الهندسة الوراثية فى مجال تربية الحيوانات هو تحسين انتاجية ونوعية الصوف الذى تنتجه الأغنـام • وتعتبر هذه العملية من المشاكل المعقدة ، لكن احدى مجموعات البحث التى تعمل فى هذا المجال توجد على وجه الخصوص فى أستراليـا ، التى تقوم بانتاج جزء أساسى من هذه المادة يقدر باثنين بليون كجم ، وتصدره سنويا الى مختلف أنحاء العـالم •

ويعتمد تحسين انتاجية الصوف على التوجهات الآتية :

★ ادخال الجين (الموروث) من أجل نمو الهرمون فى الأغنام : وقد تمت هذه المحاولة ، ويبدو أنها أحدثت زيادة فى انتاجية الصوف ، بالرغم من أن أحدا لا يعرف السبب على وجه التحديد •

★ ادخال جينـات جـديدة للكارتينات فى الأغنـام : حيث توجد أنواع عديدة من الكارتين فى الصوف ، وبتغيير نسبتها قد تعمـل على تحسين نوعية الصوف ويعتبر هذا المدخـل تجريبيـا ، اذ أنه ليس من الواضـح ماهية تأثير ادخال أى جين بذاته على الصوف ، حتى لو صـنع البروتين فى الخلايا المناسبة والوقت المناسب •

★ ادخال الجينات من أجل تحسين اصطناع السيستين داخـل الجينات المنقولة للأغنام : والكارتين وهو البروتين الموجود بالصـوف له العديد من السيستينات، التى تعتبر العامل المحدد فى معدل نمو الصوف • ولا تستطيع الأغنام عادة أن تصنع السيسـتينات لنفسها ، ولما كانت تعوق الانزيمات المرتبطة بها ، لذا فان الأهداف الهندسية هى اعطاء الأغنام الانزيمات من البكتيريا ، التى تستطيع أن تصنع السيستين من الكبريتيدات المتولدة داخل المعدة •

★ توجيه نباتات التغذية : الطريقة البديلة للحصول على السيستين بوفرة داخل الأغنام ، هو عن طريق توجيه النباتات التى تأكلها للحصول على السيستين الوفير • والمشكلة التى قد تحدث هنا انه بكتريا المعدة تقوم بتحليل قدر كبير من السيستينات فى الطعام ، ولذا فان تحسين نباتات علف الأغنام، قد لا يحسن الصـوف الناتج • وتعتبر بعض البروتينـات المخزنة من البازلاء بمثابة مانع قوى ضد تحلل المعـدة ، وقد تكون هى المناسبة لذلك •

★ توجيه بكتريا المعدة : والطريق البديل لاستغلال بكتريا المعدة ، هو بتحويل السليلليوز فى الغذاء الى كيماويات ، تستطيع الأغنـــام استعمالها بكفاءة ، أو جعل قدر وفير من الأحماض الأمينية الأساسية ، والسيستين بصفة خاصة متاحا للأغنام • ان هذا المبحث لازال فى مراحله الأولى الى حد ما بسبب صعوبة محاكاة الدور الذى تقوم به البكتيريا ، ولكى تقوم بهذا فانك تحتاج الى شىء ما يشبه معدة الأغنام مثل الحاضن •



المواد الدخيلة على المواد الحيوية XENOBIOTICS

المادة الدخيلة ، هي المادة الكيميائية ، التى لا توجد عادة ، فى بيئة ما ، وتعنى عادة المادة السمية الكيميائية ، التى تكون بكاملها اصطناعية ، مثل المركب العطرى المكلور ، أو المركب العضوى الزئبقى ·

وتتعامل التقنية الحيوية مع هذه المواد ، فى ثلاثة مجالات :

أولها : فى تحديد سميتها ، وتأثيرها على النظم الحية · ثانيا : طور رجال التقنية الحيوية طرقا للتخلص منها من خلال طرق العلاج الحيوى، أو التحلل ذى الأساس الانزيمى · وأخيرا ، ان هناك سلسلة من منتجات التقنية الحيوية ، تهدف الى احلال المركبات ، التى اذا خرجت من مواقعها المستهدفة ، فانه يمكن تصنيفها كمواد دخيلة على المواد الحيوية · ومن بين هذه المركبات ، مبيدات الأعشاب الكيمياوية ، والمبيدات الحشرية ، والتى تأمل عوامل التحكم الحيوى ، والمبيدات الحشرية العضوية فى احلالها ·

Y

كروموسومات الخميرة الاصطناعية YACS

تعتبر كروموسومات الخميرة الاصطناعية ، هي متجهات الاستنساخ، التي قامت بأعمال كثيرة ، في مشروع المادة الوراثية البشرية (انظر مشروع المادة الوراثية رقم : ١٢٧) •

انها تتكون من قطع ال (د ن أ) التي تحدد الأطراف (telomeres) ، والوسط (centromere) للكروموسوم بأن يتضاعف في خلايا الخميرة : اذا لم يكن هناك أطراف ، فان أطراف الكروموسوم ، تصبح عرضة للكسر، أو تلتحق بكروموسومات أخرى • وان لم يكن هنـاك وسـط ، فـان الكروموسومات الناشئة حديثا ، سوف لا تندفع الى الخلايا الجديدة أثناء انقسام الخلية • بالاضافة الى ذلك ، فانه يوجد مصدر النسخ ، وعلى ذلك فان ال (د ن أ) سوف ينسخ •

وهذه العناصر ، توضع في قطعة (د ن أ) مفردة ، والتي يمكن أن تستخدم ، كمتجه لنسخ ال (د ن أ) الغريبة داخل الخميرة • ان من مميزات (yacs) ، هي انه لا يوجد حد فعال ، للحجم الذي يمكن أن تكون عليه قطعة (د ن أ) • وعلى ذلك ، فبينما أن استنساخ الخميرة التقليدية باستخدام البكتيريا الآكلة ، أو البلازميد ، يكون عادة محدد القطع ال (د ن أ) الغريبة ، بطول يصل عدة عشرات الآلاف من القواعد ، في حين أن (yacs) تستطيع أن تنسخ ملايين القواعد طولا • وهذا يجعل عمل خريطة لمواد (د ن أ) الوراثية أسـهل ، حيث ان خريطة المادة الوراثية ككل ، يجب أن يتم تجميعها من عدد قليل من خرائط (yacs) البعيدة • وتستطيع أيضا أن تصنع استنساخا لجينات كبيرة جدا ، مثل الجين الخاص بالنمو العضلي السييء (والذي يكون طوله على الأقل ٢ مليـون قاعدة) ، أكثر استطالة •

ولولا أنه لايوجد شيء يمكن أداؤه باستخدام (Yacs) ، والتي لا يمكن أداؤها بنفس البراعة ، باستخدام القوى الموجهة الأخرى (انظر : القوى الموجهة لاستنساخ الخميرة ص : ٤١٤) •

القوى الموجهة لاستنساخ الخميرة

YEAST CLONING VECTORS

بعد عدد قليل من البكتيريا ، تعتبر الخمائر وخاصة النوع المسمى (saccharomyces cervisiae) ، هى الكائنات العضوية المفضلة ، التى تقوم باستنساخ وتعديل ال (د ن أ) • وهى من الأنواع التى تحمل نواة بداخلها ، وعلى ذلك فانها تستطيع أن **تفصل ال (intron) التسلسلات** غير المشفرة فى وسط العديد من الجينات التى تحمل النواة • وهى تقوم أيضا بعمليات التسكير ، بالرغم من أنها ليست بصفة عادية مثل الخلايا الثديية • وأيضا لأنها ليست بكتيريا ، فانها تنتج بعض السميات الداخلية المنشأ ، والتى يجب التخلص منها ، من المنتجات البروتينية المعالجة • وهى أيضا تنمو بسرعة كبيرة جدا ، بالمقارنة بالخلايا الثديية ، أو خلايا الحشرات ، والتى تمكن كميات كبيرة منها أن تحضر بطريقة سهلة ، وتقلل المشاكل الناشئة عن التلوث ، وبقدر ما ، فان بعض الكائنات العضوية تستطيع أن تتفوق عليها فى النمو •

ومن بين المتجهات المستخدمة فى استنساخ ال (د ن أ) فى خلايا الخميرة هى :

★★ كروموسومات الخميرة الاصطناعية : وهى مشهورة جدا فى مشروع المادة الوراثية ، حيث انها تستطيع استنساخ قطع كبيرة جدا من ال (د ن أ) •

★★ بلازميد ال ٢ ميكرون : ان دائرة ال ٢ ميكرون ، هو بلازميد خميرة ينشأ بصفة طبيعية • وقد استخدم ليشكل قواعد العديد من نظم متجه الاستنساخ• وتسمى أيضا بلازميدات الخميرة الايبسومالية •

★★ بلازميد الخميرة المتكاملة : ذلك البلازميد الذى يدخل نفسه داخل ال (د ن أ) فى أحد كروموسومات الخميرة • والجينات التى تتكامل داخل كروموسومات الخميرة ، تكون أقل عرضة للفقد ، بواسطة الخميرة عندما تنقسم ، عن الجينات الموجودة فى البلازميدات •

★★ تسلسلات التناسخ المستقلة : وتسمى أيضا بلازميدات تناسخ الخميرة • وتوجد بها تسلسلات من كروموسومات الخميرة داخلها ، التى تسمح لها ، بأن تتناسخ كلما انقسمت الخلية •

كل من الأنواع السابقة ، يمكن أن تكون متجهات تعديل لكى تسمح للجين المنسوخ داخلها ، بأن يستخدم فى صنع بروتين • بالاضافة الى

ذلك فان العديد من متجهات الخميرة هى متجهات نقل · حيث ان لديها كل التسلسلات المطلوبة ، لكى تكون متجهات نسـخ فعـالة فى خلايا الخميرة ، وانها أيضا تحتوى على تسلسلات متجه أ· كولاى بداخلها ·

وهذا يسمح للمهندس الوراثى بأن ينقل ال (د ن أ) بين خلايا الخميرة (عندما يرغب فى تسكين ال د ن أ المعالج) ، وخلايا أ · كولاى (حيث تعتبر مناسبة لاستغلالها مع ال د ن أ) ·

انظر أيضا الشفرة الوراثية وتركيب البروتين ص : ١٩١ ·

معـــامل الســـماحية YUK FACTOR

هو اصطلاح يدل على قلة الاحترام ، للملاحظات الحقيقية جدا التى يحكم بها الجمهور والعديد من العلماء على القبول الأخلاقى ، للاجراءات التجريبية ، والاستخدامات البيولوجيـــة ، تبعا لمقيـاس الكره والنفور الشخصى · وعلى ذلك فان أول مستنبت للجذر فى فترة الستينات ، قد لاقى ترحيبا واستحسانا من الصحافة ، فى حـين أن خلق أول مستنبت للضفدع ، فى أوائل السبعينات ، قد عومل باهتمام وحرص شديدين ، وعندما حاولوا استنساخ الخلايا الثديية فى أوائل الثمانينات ، قوبل هـذا الاستنساخ بذعر شديد · (هذا بالرغم من أنه لم تستنسخ أية خلية ثديية بالغة) ، فان الاختبارات التى تعتمد على (سمندل الماء) والفئران ، قد اعتبرت أكثر قبولا عن الأرانب أو الكلاب ·

وبصفة عامة فان هذا يعكس اهتماما بالحيوان ، والذى يبدو أكثر شبها بالانسان · أو تلك الحيوانات التى تعامل كحيوانات أليفة ، ومن ثم تعامل بشعور انسانى ·

وعلى ذلك فان ادانة الرأى العام القصوى ، هى لذلك تنعكس على التدخل العلمى الفعال بالجثة البشرية ، أو الأطفال · وهذا هو المقياس الحقيقى جدا للقيم ، وهو ذلك المقياس الذى لا يأخذه العلماء بجدية كافية (ومن ثم فانهم يطلقون عليه عامل يوك ، عن كونه مقياسا للقيمة) · وفى الجدل الجماهيرى ، فان عامل يوك ، يكون أحيانا هو القرار الأخير : وقد كانت هناك معارضـــة كبيرة على تشجيع مونساســـتو لمشروع (BST) ذلك العقار الحيوى الذى يرفع انتاجية اللبن لماشية الألبـان ، حيث ان المعارضة لم تبن على أساس اقتصاديات المزرعة ، وانما على الشعور بالرعب الناشىء عن تحويل البقرة الى مجرد آلة لادرار اللبن فقط ·

تعريف ال د ن أ

يبدأ الانسان حياته كمعظم النباتات والحيوانات من خلية صغيرة جدا لا تكاد تمكن رؤيتها بالعين المجردة • وهذه الخلية عبارة عن بويضة مخصبة نتيجة اتحاد كروموسومات الحيوان المنوى بالبويضة ، فتتكون نواة واحدة تمر بمرحلة تبلغ تسعة أشهر لتخرج الى الحياة •

ومن هذه البداية المتواضعة تنقسم البويضة المخصبة انقساما ذا طابع معقد ، وسرعان ما تكبر فتصبح جنينا ينمو الى حميل برحم الأم بضفيرة من الأوعية الدموية ، وهى ما تسمى بالحبل السرى ، وهو طريق توصيل الغذاء من الأم الى حميلها •

وعنـــدما يخرج الجنين من بطن أمه فانه يكون قد تضـــاعف حجمه ملايين المرات بالنسبة الى حجمـــه الأصـــلى ، وعندئذ يمكن تسميته طفلا رضيعا ، كل خلية فى جسمه لها وظيفتها الخاصة •

وتسمى الخلايا التى تمكنه من أن يعيش وينمو بالخلايا الجسمانية ، وهى تشمل خلايا الكبد والمعدة والأمعاء والجهاز العصبى ، وتلك الخلايا الخاصة بالدم والدورة الدموية • وكذلك خلايا الجلد والعظام والعضلات ، بالاضافة الى خلايا الغدد التى تنظم الأجهزة الدقيقة لكيمياء الجسم ، وأيضا الكلى والأعضاء الأخرى التى تعمل على طرد الفضلات من الجسم •

وبالاضافة الى الخلايا الجسمانية يأتى المولود مجهزا بالخلايا التى تمكنه من أن يكون أبا أو أما عندما يكتمل نموه مما يعمل على بقاء الجنس وهى تسمى بالخلايا التناسلية الجرثومية • والخلايا التناسلية الوحيدة فى أجسامنا هى الحيوانات المنوية والبويضات ، وبطبيعة الحال الخلايا التى تنشأ عنها هذه الأمشاج •

ويجرى تكوين الخلايا الجسمانية والتناســلية فى الجنين طبقــا لتوقيت دقيق ، وتنظم الجينات كل عملية بحيث عندما تنقســم الخلية الواحدة تتهيأ الأخرى الى الانقسام ، وباستمرار هذه العملية يصبح تكوين الخلايا أكثر تخصصا ، وخطوة فخطوة يسير الجنين قدما متطلعا الى اليوم الذى يخرج فيه من بطن أمه طفلا • وعلى مر الأيام يصبح فردا بالغا قويا •

ما الذى يسبب تلك السلسلة من الأحداث ؟ انها مادة كيماوية فى الكروموسومات من نوع الأحماض • ولأن الكروموسومات موجودة بنواة الخلية فانها تسمى حمض النوويك (أو حمض النيوكليك) واسمها بالكامل حمض الديســـوكسيريبونيوكليك (Desoxyribonucleic acid) والذى يعرف بالحروف الأولى د ن أ (DNA) .

ويعتبر د ن أ الوراثى ، فهو يحمل عوامل التوريث من جيل لآخر ، ومن خلية الى أخرى ، وهو بمثابة اللب الذى تصنع منه الجينات ٠

وبدون ال د ن أ لا يمكن للحياة أن تبدأ ولا أن تستقر ٠ فهو المادة الكيماوية الأولى التى تكون أحياء جديدة وتوجه العمليـات الحيوية لكل كائن حى ٠ وفيما خـلا كرات الدم الحمراء التى ليست بهـا أنوية وجد العلماء أن ال د ن أ موجود بكل أنواع الخلايا ٠

وقد عرف عن د ن أ أنه عامل التوريث منذ سنوات ٠ وبرغم قصر تلك المدة فقد غيرت تلك المعرفة علم الوراثة ٠ ويعتبر كثير من العلماء أن مادة ال د ن أ ستكون بداية عهد جديد فى علم الأحياء ، وأنها ستفسر لغز الحياة وكيف بدأت ٠

وبالرغم من أن د ن أ برز فى السنوات الأخيرة فقط فانه كان معروفا منذ عام ١٨٦٨ عن طريق كيموى يدعى فردريك ميشر فى بازل بسويسرا ٠ فقد استخرج ميشر هذه المادة لأول مرة من أنويةخلايا جديدة ، ثم من السائل المنوى لأسماك السالمون التى تسبح فى نهر الراين ٠

وكانت الأبحاث الخاصة بهذا العـلم بدائية للغاية ٠ وظل العلماء فى حيرة الى أن وجدوا الحل فى عام ١٩٤٦ ٠

وأجريت التجارب الحاسمة فى معهد روكفلر بنيويورك ٠ واستعمل العلماء أحياء بسيطة هى البكتيريا ، تلك الكائنات الدقيقة الوحيدة التى كان ليفنهوك أول من رآها قبل ذلك بثلاثة قرون ٠

وبالرغم من أن البكتيريا ذات حجم دقيق جدا فان علماء معهد روكفلر أمكنهم استخلاص ال د ن أ من سلالة ونقلها الى سلالة أخرى ٠ وانتظر العلمـاء تكاثر البكتيريا ٠ ولم تخب ظنونهم ، فبـدلا من أن تتشابه مع الجيل الأصلى الذى نشأت منه تشابهت مع البكتيريا التى استخلصوا منها ال د ن أ ٠ وبذا ثبت أن مادة د ن أ هى التى تتحكم فى الوراثة وليست البروتينات ٠

وتنحصر المشكلة فى تكوين ال د ن أ ، اذ أن كل مادة تتكون من مجموعة من الذرات مرتبة ترتيبا خاصا يسمى الجزىء الذى قد يتكون من مجموعة من تحت جزيئات صغيرة ، وهكذا ٠ ولكى نعرف كيف يتحكم ال د ن أ فى الوراثة لابد أنه نعرف ما شكل الجزىء الخاص به ووضع كل ذرة فيه ٠

ويعتبر جزىء ال د ن أ أثقل من جزىء الأيدروجين ــ أخف العناصر وزنا ــ بمقدار ٧ ملايين ضعف ٠ ورغم ذلك فانه دقيق للغاية ٠

وكان من بين ما درسه العالمان كريك وواتسون صور أشعة اكس ذات الانعطاف أو تكسر الضوء • واستنتجا مما شاهداه أن جزيء د ن أ يشبه الزنبرك وقاما بنشر بحث مفصل عن الشكل الذى يبدو عليه جزيء ال د ن أ وشرح كيفية تحكم ال د ن أ فى الوراثة •

وطبقا للنموذج الخاص بهما فان الجزيء الذى يشبه الزنبرك مكون من سلسلتين ملفوفتين احداهما حول الأخرى أشبه ما يكون بسلم دائرى يحيط به من جانبيه حاجز (درابزين) • وهذا الحاجز مصنوع من مادتين كيماويتين بالتبادل ، وهما : السكر ، والفوسفات •

وبين جوانب الحاجز (الدرابزين) تقوم درجات السلم ، وكل درجة مصنوعة من كتلتين أو قاعدتين متجاورتين •

وهناك أربع قواعد كل منها ذات تركيب كيماوى مختلف ، ولكن تحتوى كلها على نتروجين ، واسمها حسب حروفها الأولى قواعد آ ـ ت ـ ج ـ س (ATGC) .

وتصنع هذه القواعد الأربع نوعين فقط من الدرجات ، وذلك لأن قاعدة أ لا تتلاءم فقط الا مع قاعدة ت ـ كما ان قاعدة ج لا تتحد الا بقاعدة س •

ولكى يسهل فهم ذلك ، نرمز لكل نوع من القواعد باحدى مجموعات ورق اللعب (الكوتشينة) • ولتكن قاعدة أ « السباتى » وقاعدة ت « القلب » وقاعدة ج « البستونى » وقاعدة س « الدينارى » •

وحسب نظرية نموذج واتسون وكريك فأن كل درجة من جزيء د ن أ يجب أن تكون مكونة من اتحاد قاعدتى سباتى وقلب أ ـ ت أو ت أ أو اتحاد قاعدتى بستونى ودينارى ج ـ س أو س ـ ج •

وفى كل درجة تتصل القاعدتان برباط ضعيف يسمى وثاق الأيدروجين •

ولا توجد قواعد لعدد من الدرجات المصنوعة من السباتى والقلب ، أو من الدينارى والبستونى • كما يمكن للنوعين من الدرجات أن يختلفا فى أى نظام فعينة من ال د ن أ قد تكون معظمها من درجات أ ـ ت وأخرى قد يكون لها درجات أكثر من ج ـ س وثالثة قد تكون أنواع درجاتها متساوية •

وحسب نظرية واتسون ـ كريك فانه ال د ن أ الخاص بكل كائن له تسلسله الخاص من الدرجات ، وهذا يحدد ما اذا كانت البويضة المخصبة سيتكون منها فأر أم تمساح أم انسان •

كما يعتقد ان الاختلافات الدقيقة الأخرى فى ترتيب القــاعدة هى التى تحدد اختلافات الأفراد كلون الشعر مثلا فى الانسان وهل سيكون أسود أو أحمر أو أشقر ٠

وبلغ من قوة هــذه النظرية انه اذا فحص أحــد العلماء عينة من ال د ن أ فانه غالبــا ما يمكنــه أن يحدد الكائن الذى أتت منه ، وذلك بقياس أنواع القواعد الأربع فى تلك العينة ٠

ولكن هل من المعقول أن أربعة أنواع فقط تكون هى المسئولة عن هذا الاختلاف الكبير بين الكائنات الحية ؟ ولكن لننظر فى الحروف الأبجدية ٠ انها ٢٨ حرفا فقط ٠ ومع ذلك فانها تشكل عددا لا يحصى من الكلمات التى بدورها يمكن أن تشكل عددا لا يحصى من الرسائل ٠

كذلك الحال مع الـ د ن أ ، فهو نوع من الرموز المكتوبة على شريط الآلة الحاسبة والجزء المكون من السكر والفوسفات فى الرموز فى الحاجز (الدرابزين) هو نفس الشىء فى كل الكائنات ٠

وتوليفــــات من أ ــ ت وت ــ أ وكذا ج ــ س وس ــ ج هى التى تسبب اختــلاف الكائنات الحيــة ، اذ تحتوى هذه القاعدة على ما يميز الانسان عن القط وما يميز القط عن النمر ، والأزهار الحمر عن الأزهار البيض ٠ كما أنها تحمل الصفات المشتركة بين الكائنات الحية ٠

تعريفـــــات

— التدرن التاجى (Crowngall) : مرض بكتيرى ، يحـدث تدرنات شاذة فى أشجار الفاكهة وسواها · سببه جرثومة تعرف باسم Agrobacterium tumefaciens .

— ثانى نكليونيد أدنين أمبيد النيكوتين (NAD) : أحد تميمات الأنزيم الهامة أو متقبلات الألكترون المختصة بتنفس الخلية ·

— فسفات ثانى نكليوتيد أميد النيكوتين (NADP) : تميم انزيمى هام أو مقتبل الكترونى مشـابه لل NAD ·

— الهيموفيليا (haemophilia) : مرض من أمراض الدم ، يورث للذكور فقط ، ويتسبب عنه عدم تجلط الدم بعد الجروح · ويستخدم فى علاجه أحد معامل التجلط مثل معامل VIII .

— المطلب الأكسجينى البيولوجى (Bod) : تلك الحـالة التى توجد فى البيئات المائية ، التى أدخلت بها الملوثات ، التى تشجع على نمو البكتيريا الهوائية ، وتسبب بذلك استنزاف لمستويات الأكسجين فى المـاء · وعلى ذلك ، تنخفض الحيـاة النباتيـة الطبيعية للبيئة ، ومعها الحياة الحيوانية التى تعتمد على النباتات ·

مسرد ألفبائي بالمصطلحات العربية
الــواردة بالكتــاب

مع ملاحظة اسقاط (ال) التعرف والهدف التسهيل على المراجع ايجاد المرادف الانجليزى للمصطلح العربى الذى يطلبه وموقعه بالكتاب ، والرقم المبين أمام المصطلح هو رقم الصفحة الموجود بها المصطلح العربى .

مسرد بالمصطلحات الانجليزية
الـواردة بالكتـاب

والرقم الموجود أمام المصطلح يشير الى الصفحة التى يرد بها فى الكتاب •

المـــؤلف

وليـام بينز : يعمـل كبير الاستشـاريين فى القسـم التـكنولوجى المجموعـة الاستشـارية لوكالة الدعاية والاعلان ، كاتب علمى قام باصدار العديد من الكتب العلمية منها الهندسة الوراثية (١٩٨٧) ، الذكاء الصناعي من الألف الى الياء (١٩٩٢) ، وكتابنـا التكنولوجيا الحيوية من الألف الى اليـاء (١٩٩٣) ٠

المترجـــم

هاشم أحمد : حصل على بكالوريوس الهندسة المدنيـة عام ١٩٧٥ ، صـــدر له كتـاب مترجم بعنوان قـراءة فى مستقبل العـالم ، ويقوم باعداد سلسلة كتب لتبسيط العلوم لدور النشر ، وهناك كتابان آخـران فى هـذه السلسلة بعنوان ثورة فى التكنولوجيا الحيوية وحروب الميـاه ، الصراعات القـادمة فى الشرق الأوسـط

المراجـــع

د٠ ابراهيم عبد المقصود ابراهيم ، تخـرج فى كليـة زراعة عين شمس ١٩٧٠ ، حصل على الدكتوراه فى الكيمياء الحيوية ١٩٨٦ يعمل رئيس نشـاط زراعـة الأنسجة بمشروع مصر ـ كاليفورنيا بكلية زراعة جامعة القاهرة ومشرف على معامل زراعة الأنسجة النباتيـة بوزارة الزراعة ٠

اقرأ فى هــذه الســلسلة

احلام الاعلام وقصص اخرى	برتراند رســل
الالكترونيات والحياة الحديثة	ى · رادونسكايا
نقطــة مقــابل نقطــة	الدس هكســـلى
الجغرافيا فى مائة عــام	ت · و · فريمــان
الثقـــافة والمجتمـــع	رايموند وليــامز
تاريخ العلم والتكنولوجيا (٢ جـ)	ر · ج · فوربس
الأرض الغـــامضة	ليســـترديل راى
الرواية الإنجليـــزية	والتـــر ألــن
المرشــد الى فن المسرح	لويس فارجــاس
آلهــة مصر	فرانسوا دوماس
الانسان المصرى على الشــاشة	د· قدرى حفنى وآخرون
القاهرة مدينة الف ليلة وليلة	أولج فولــكف
الهوية القومية فى السينما العــربية	هاشــم النحـــاس
مجمــــوعات النقــود	ديفيــد وليــام ماكدوال
الموسيقى ـ تعبير نغمى ـ ومنطق	عـــزيز الشــوان
عصر الرواية ـ مقال فى النوع الأدبى	د· محسن جاسم الموســوى
ديــلان توماس	اشراف س · بى · كوكس
الانســـان ذلك الكائن الفــريد	جــون لوييس
الرواية الحــــديثة	جــــول ويست
المسرح المصرى المعـــاصر	د· عبد المعطى شعراوى
على محمــود طــه	أنــور المعــــداوى
القــوة النفســية للأهــرام	بيــل شــول وأدبنيت
فن الترجمـــة	د· صــفاء خلوصى
تولســـتوى	رالف ئى ماتلــو
ســـتندال	فيكتــور برومبير

رسائل وأحاديث من المنفى	فيكتــور هــوجو
الجــزء والكل (محــاورات فى مضــمار الفيزياء الذرية)	فيرنز هيزنبــرج
التراث الغامض ماركس والماركسـيون	ســدنى هــوك
فن الأدب الروائى عنـد تولستوى	ف • ع أدنيــكوف
ادب الأطفـــال	هادى نعمــان الهيتى
أحمـد حسـن الزيات	د• نعمــة رحيم العــزاوى
اعــلام العــرب فى الكيمياء	د• فاضل أحمـد الطــائى
فكرة المسرح	جـــلال العشرى
الجحيــم	هنــرى باربوس
صــنع القــرار الســياسى	الســيد عليــوة
التطــور الحضارى للانسان	جاكوب برونوفســكى
هل نستطيع تعليم الأخلاق للأطفال	د• روجــر ســتروجان
تربيــــة الدواجن	كــاتى ثيــر
الموتى وعالمهم فى مصر القــديمة	ا • ســبنسر
النحــل والطب	د• ناعوم بيتروفيتش
سبع معارك فاصلة فى العصور الوسطى	جـــوزيف داهموس
سياسة الولايات المتحــدة الأمريكية ازاء مصر ١٨٣٠ ــ ١٩١٤	د• لينوار تشامبرز رايت
كيف تعيش ٣٦٥ يوما فى الســـنة	د• جـــون شـــندلر
الصـــحافة	بييــر البيــر
اثر الكوميــديا الالهية لدانتى فى الفــن التشـــكيلى	د• غبــريال وهبـــة
الأدب الروسى قبل الثورة البلشفية وبعــدها	د• رمسيس عــوض
حركة عدم الانحياز فى عــالم متغير	د• محمد نعمان جــلال
الفكر الأوربى الحديث (٤ ج)	فرانكلين ل • باومــر
الفن التشكيلى المعاصر فى الوطن العربى ١٨٨٥ ــ ١٩٨٥	شـــوكت الربيعى
التنشئة الأسرية والأبناء الصــغار	د• محيى الدين أحمد حســين

نظـريات الفيلم الكبرى	ج٠ دادلى أنـدرو
مختارات من الأدب القصصى	جـوزيف كونراد
الحياة فى الكون كيف نشأت واين توجد	د٠ جـوهان دورشـنز
حــرب الفضــاء	طائفة من العلـماء الأمريكيين
ادارة الصراعات الدوليـة	د٠ السـيد عليـوة
الميـكروكمبيـوتر	د٠ مصـطفى عنـانى
مختارات من الأدب اليابانى	صـبرى الفضـل
الفكر الأوربى الحديث ٣ ج	فرانكلين ل ٠ باومر
تاريخ ملكية الأراضى فى مصر الحديثة	جـابريل بايـر
اعلام الفلسفة السياسية المعـاصرة	انطـونى دى كرسـبنى
كتـابة السـيناريو للسـينما	دوايت سـوين
الزمن وقياسـه	زافيلسـكى ف ٠ س
أجهـزة تكييف الهـواء	ابراهيم القرضـاوى
الخدمة الاجتماعية والانضباط الاجتماعى	بيتـر رداى
سبعة مؤرخين فى العصور الوسطى	جوزيف داهمـوس
التجـربة اليـونانية	س ٠ م بـورا
مراكز الصناعة فى مصر الاسلامية	د٠ عاصم محمـد رزق
العـلم والطـلاب والمـدارس	رونالد د٠ سمبسـون
الشارع المصرى والفـكر	د٠ أنور عبـد الملك
حوار حول التنمية الاقتصادية	والت وتيمـان روسـتو
تبسـيط الكميـاء	فـريد س هيس
العـادات والتقاليد المصرية	جـون يوركهـارت
التـذوق السـينمائى	آلان كاسـبيار
التخطيط السـياحى	سـامى عبـد المعطى
البـذور الكونيـة	فـريد هـويل شـاندرا ويكـراما ماسينج
دراما الشاشة (٢ ج)	حسين حلمى المهندس
الهيـروبين والايدز	روى روبرتسـون
نجيب محفـوظ على الشـاشة	هاشـم النحـاس
صـور افريقيـة	دوركاس ماكلينتـوك

المخدرات حقائق اجتماعية ونفسية	بيتر لوري
وظائف الأعضاء من الألف الى الياء	بوريس فيدروفيتش سيرجيف
الهندسة الوراثية	ويليام بينز
تربية أسماك الزينة	ديفيد الدرتون
الفلسفة وقضايا العصر (٣ جـ)	جمعها : جون ر ٠ بورر وميلتون جولد ينجر
الفكر التاريخى عند الاغريق	أرنولد توينبى
قضايا وملامح الفن التشكيلى	د٠ صالح رضا
التغذية فى البلدان النامية	م٠هـ٠ كنج وآخرون
بداية بلا نهاية	جورج جاموف
الحرف والصناعات فى مصر الاسلامية	د٠ السيد طه أبو سديرة
حوار حول النظامين الرئيسيين للكون	جاليليو جاليليه
الارهاب	اريك موريس وآلان هو
اخناتون	سيريل الدريد
القبيلة الثالثة عشرة	آرثر كيستلر
التوافق النفسى	توماس ا ٠ هاريس
الدليل الببليوجرافى	مجموعة من الباحثين
لغة الصورة	روى أرمز
الثورة الاصلاحية فى اليابان	ناجاى متشيو
العالم الثالث غداً	بول هاريسون
الانقراض الكبير	ميخائيل البى ، جيمس لفلوك
تاريخ النقود	فيكتور مورجان
التحليل والتوزيع الأوركسترالى	اعداد محمد كمال اسماعيل
الحياة الكريمة (٢ جـ)	بيرتون بورتر
الشاهنامة (٢ جـ)	الفردوسى الطوسى
قيام الدولة العثمانية	محمد فؤاد كوبريلى
عن النقد السينمائى الأمريكى	ادوارد ميرى
ترانيم زرادشت	اختيار / د٠ فيليب عطية
السينما العربية	اعداد / مونى براخ وآخرون

دليـــل تنظيــم المتــاحف	آدامز فيـليب
ســقوط المطر وقصص اخــرى	نادين جورديمــر وآخرون
جماليــات فن الاخـــراج	زيجمــونت هبنــر
التاريخ من شتى جوانبه (٣ ج)	ســتيفن أوزمنت
الحملة الصــليبية الأولى	جــوناثان ريـلى سـميث
التمثيـل للســينما والتليفزيون	تــونى بــار
العثمـــانيون فى اوربا	بــول كولنـــر
صـــناع الخـــلود	موريس بيـــر برايز
الكنائس القبطية القديمة فى مصر (٢ ج)	الفـــريد ج · بتـــلر
رحــلات فارتيمــا	رودريجـــو فارتيمــا
انهم يصـــنعون البشر (٢ ج)	فانس بكــارد
فى النقد الســينمائى الفرنسى	اختيار/ د· رفيق الصـــبان
الســينما الخيــالية	بيتـــر نيكوللز
الســلطة والفـــرد	برتداند راصـــل
الأزهــر فى ألف عــام	بينـــارد دودج
رواد الفلســـفة الحـــديثة	ريتشـــارد شــاخت
ســـفر نامة	ناصر خسرو عـــلوى
مصر الرومانيـــة	نفتـــالى لـــويس
كتابة التاريخ فى مصر القرن التاسع عشر	جــاك كرابس جونيـــور
الاتصال والهيمنة الثقــافية	هـــربرت شبـــيلر
مختارات من الآداب الآســـيوية	اختيار / صـــبرى الفضـــل
كتب غيرت الفكر الانسانى (٥ ج)	أحمــد محمــد الشــنوانى
الشموس المتفجرة	اســـحق عظيمـــوف
مدخــل الى علم اللغـــة	لوريتــو تــود
حــديث النهــر	اعــداد/ سوريال عبــد الملك
من هم التتـــار	د· أبرار كريم الله
ماســـتريخت	اعداد/ جابر محمــد الجــزار
معــالم تاريخ الانسانية (٤ ج)	هـ · ج · ولـــز
الحمـــلات الصـــليبية	ســـتيفن رانســـيمان
حضــارة الاسلام	جوســتاف جرونيبــاوم

رحلة بيرتون (٣ ج)	ريتشارد ف · بيرتون
الحضارة الاسلامية	أدمز متز
الطفل (٢ ج)	ارنولد جزل
افريقيا الطريق الآخر	بادى اونيمود
السحر والعلم والدين	فيليب عطية
الكون ذلك المجهول	جلال عبد الفتاح
تكنولوجيا فن الزجاج	محمد زينهم
حرب المستقبل	مارتن فان كريفلد
الفلسفة الجوهرية	سونداری
الاعلام التطبيقي	فرانسيس ج · برجين
تبسيط المفاهيم الهندسية	ج · كارفيل
فن المايم والبانتومايم	توماس ليبهارت
تحول السلطة	الفين توفلر
التفكير المتجدد	ادوارد وبونو
السيناريو فى السينما الفرنسية	كريستيان سالين
فن الفرجة على الأفلام	جوزيف · م · بوجز
خفايا نظام النجم الأمريكى	بول وارن
بين تولستوى ودستويفسكى (٢ ج)	جورج ستاينر
ما هى الجيولوجيا	ويليام هـ · ماثيوز
الحمر والبيض والسود	جارى ب · ناش
أنواع الفيلم الأميركى	ستالين جين سولومون
رحلة الأمير رودلف ٢ ج	عبد الرحمن الشيخ
تاريخ العلم والحضارة فى الصين	جوزيف نيدهام
المرأة الفرعونية	كريستيان ديروش
نظرية التصوير	ليوناردو دافنشى

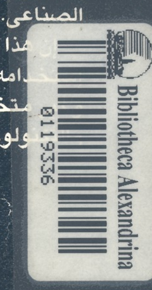
رقم الايداع بدار الكتب ١٩٩٦/٣٥٥٣

ISBN — 977 — 01 — 4733 — 8

يعتبر هذا الكتاب مقدمة مضيئة وعملية لأفكار ومصطلحات التكنولوجيا الحيوية. إن التكنولوجيا الحيوية هى إحدى المجالات سريعة النمو والأكثر إثارة فى العلم، حيث قامت بتقديم منتجات ومنافع فى خلال العشرين عاماً الماضية، تحسب من العجائب. لكنها أيضاً مجموعة معقدة من النظم العلمية، والتى تشتمل على مجموعة من الأفكار والتصورات واللغة الأصطلاحية الخاصة بها.

إن هذا الكتاب، يميط اللثام عن هذه الأفكار واللغات الاصطلاحية ليقدم مادة سهلة للقارىء العادى، ويشرح الكتاب بأسلوب مباشر ما يزيد عن ١٠٠٠ مصطلح علمى فيما يزيد عن مائتى وثمانين تعريفاً، شملت العديد من التقنيات، بدءاً من الأجسام المضادة الحفازة إلى كروموسومات الخميرة الاصطناعية، إلى الزراعة بالبيولوجيا الجزيئية، ومن العلم الصرف بالتنظيم الصناعى.

هذا الكتاب يعتبر عنصراً هاماً وأساسياً، ويسهل خدامه كمرجع فى التكنولوجيا الحيوية للباحث العادى متخصص على حد سواء. ويعتبر مرجعاً قيماً للعلم ولوجيا وإنجازاتها الحقيقية والممكنة.



مطابع الهيئة المصرية العامة للكتاب